Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. E. Wollheim

SEROLOGISCHE STUDIEN ZUR FRAGE PARALLERGISCHER EINFLÜSSE IM KRANKHEITSABLAUF DER TUBERKULOSE UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG HETEROLOGER INFEKTIONEN (TYPHUS ABDOMINALIS)

Habilitationsschrift

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der Venia legendi

für das Fach

Innere Medizin, insbesondere Lungenkrankheiten

vorgelegt von

Dr. med. Paul Weicksel

Beiträge zur Klinik der Tuberkulose, Bd. 116, S. 306—347 (1956)

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Wollheim)

Serologische Studien zur Frage parallergischer Einflüsse im Krankheitsablauf der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung heterologer Infektionen (Typhus abdominalis)

Von

Paul Weicksel

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 3. November 1956)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Habilitationsschrift

[redacted]

19. 4. 56

I.

Bei der Mannigfaltigkeit des tuberkulösen Krankheitsgeschehens ist die Kenntnis allergischer Faktoren, die den Ablauf der Tuberkulose richtunggebend beeinflussen können, von wesentlicher Bedeutung. Während einerseits die für das Tuberkelbacterium typischen pathologisch-anatomischen Veränderungen das Gewebsbild bestimmen, die wiederum abhängig sind von der Virulenz des Erregers und von der Infektionsdosis, ist auf der anderen Seite die Gewebsreaktion Ausdruck der spezifischen oder unspezifischen Empfindlichkeit des tuberkulösen Organismus. Diese verschiedenartige Empfindlichkeit äußert sich in Form endogener Faktoren (Innenmilieu) oder wird ausgelöst durch exogene Faktoren. Während die biologischen Reaktionen, die das Innenmilieu des tuberkulösen Kranken bestimmen, häufig nur schwer zu erfassen sind, besitzen wir über exogene Faktoren, die den Ablauf der tuberkulösen Erkrankung maßgeblich beeinflussen können, wesentlich größere Erfahrungen. Diese vermindern nicht allein das Widerstandsvermögen, werden vielmehr zufolge ihrer Allergen- bzw. Erregerwirkung zum Ausgangspunkt allergischer Erscheinungen, die im Rahmen der Allergie als parallergisch bezeichnet werden. Häufig wird dabei die tuberkulöse Empfindlichkeit gruppenspezifisch oder unspezifisch durch die sich interkurrent entwickelnde heterologe Allergie gesteigert. Insbesondere sind es heterologe Infektionen, die bei dem chronischen Verlauf der Tuberkulose im Sinne parallergisch wirkender Faktoren das tuberkulöse Krankheitsgeschehen verändern. Durch das Auftreten einer Typhusepidemie in einer Heilstätte hatten wir die Möglichkeit, das Zusammentreffen zweier heterologer Infektionen (Lungentuberkulose und Abdominaltyphus) und ihre allergischen Beziehungen zueinander zu verfolgen. Das Zusammentreffen beider Erkrankungen und ihre gegenseitige Beeinflussung genau zu studieren, erschien uns um so wichtiger, da beide Infektionen außerdem in ihren Antigen-Antikörper-Funktionen Übereinstimmungen erkennen lassen, die Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen wurden.

Im ersten Kapitel wird zu der Frage der gegenseitigen Beeinflussung von Tuberkulose und Typhus Stellung genommen und auf besondere allergische Phänomene beim Zusammentreffen beider Erkrankungen geachtet. Der 2. und 3. Teil beschäftigen sich mit Antigen-Antikörper-Bestimmungen. Ausgangspunkt dieser Untersuchungen war die Frage der gegenseitigen Beziehungen spezifischer Agglutinationsreaktionen beider Erkrankungen auf unspezifisch allergischer Grundlage.

Während im 2. Abschnitt Agglutinationsphänomene für die einzelnen Antigene der Typhus-Paratyphusgruppe bei der Tuberkulose diskutiert werden, bleibt für den 3. Abschnitt die Frage zu beantworten, inwieweit die Gegenüberstellung spezifischer und unspezifischer Agglutinationsreaktionen für die Aktivitätsdiagnostik der Tuberkulose bei Berücksichtigung allergischer Manifestationen von Bedeutung ist.

Die Frage der Beeinflussung der Tuberkulose durch heterologe Infektionskrankheiten ist von vielen Autoren (Goebel, Wiese, Briest u. a.) schon ausführlich behandelt worden. Es werden antagonistische bzw. synergistische Beziehungen zwischen Tuberkulose und den Fremdinfektionen mitgeteilt, manchmal wechselt ein Antagonismus ab mit einem Synergismus bei der gleichen Infektionsgruppe. Da Mitteilungen gemeinsamer Erkrankungen von Tuberkulose mit Infektionen der Typhus-Paratyphusgruppe viel seltener sind, als beispielsweise das Zusammentreffen mit anderen heterologen Infektionen (Masern, Scharlach, Angina, Varicellen, Mumps), waren uns die Beobachtungen, die wir beim Auftreten einer größeren Epidemie von Abdominaltyphus in einer Heilstätte für Lungenkranke machen konnten, für die Frage der gegenseitigen Beziehungen besonders aufschlußreich.

Vor allem erschwert wurde die Problematik der gegenseitigen Beeinflussung von Typhus- und Paratyphusinfektionen mit Tuberkulose außerdem dadurch, daß tierexperimentelle Untersuchungen wegen der Schwierigkeit, ein echtes typhöses Krankheitsbild ähnlich dem des menschlichen Typhus beim Tier hervorzurufen, bisher nicht möglich gewesen sind (Schmidt).

Es konnte lediglich ein sepsisähnliches Bild zum Teil mit intestinalen Erscheinungen sowohl mit Typhuskeimen (Schmidt, Sedan, Hermann) als auch mit Paratyphuskeimen (Reilly und Mitarbeiter) erzeugt und damit die toxische Wirkung der Bakterien auf eine aktive Tuberkulose studiert werden; dagegen fehlten die typischen geschwürigen Veränderungen am Darm der Versuchstiere. Scognomiglio konnte bei subcutaner Nachinfektion mit nichttödlichen Dosen von Typhuskeimen die Beobachtung machen, daß bei den vorher mit Tuberkelbacillen infizierten Meerschweinchen die Ausstreuung von Typhusbacillen in den inneren Organen der tuberkulösen Tiere rascher zum Stillstand kam als bei den Kontrolltieren. Bei intraperitonealer Nachinfektion mit Typhuskeimen trat die bactericide Wirkung der Organe der tuberkulösen Tiere noch stärker hervor als bei der subcutanen. Wenn die Dosis der Typhusbacillen größer gewählt wurde, fand Rouslacroux nur bei minimal infizierten Tieren eine Beeinflussung der Tuberkulose durch Typhuskeime im Sinne einer Verschlimmerung, dagegen hatte die Tuberkulose einen hemmenden Einfluß auf die Ausbreitung der Typhusbakterien, wenn bereits ausgedehnte tuberkulöse Veränderungen vorhanden waren. Nukada und Ryu haben später durch ausgedehnte Tierversuche mit Kaninchen nachgewiesen, daß die Resistenz gegen Tuberkulose nach Immunisierung mit Typhusbakterien, Gonokokken, Bang- und Pestbakterien steigt; weniger deutlich tritt die Resistenz nach Immunisierung mit Shiga-Kruse und Paratyphus A- und B-Bakterien in Erscheinung, dagegen sinkt sie nach Vorbehandlung mit Choleravibrionen, Pneumokokken, Coli- und Keuchhustenbakterien. Eigene tierexperimentelle Untersuchungen an Meerschweinchen, die zusammen mit Dimmling im Rahmen eines größeren Behandlungsversuches durchgeführt wurden, ergaben, daß nach intraperitonealer Infektion der Tiere mit 1 mg Tuberkelbakterienkultur Nachimpfung minimaler Mengen von Typhusbakterienautolysat und Typhusimpfstoff (0,1 cm^3 einer Verdünnung 10^{-6}) erstmalig am 21. Tag nach der Infektion und daraufhin in Abständen von 5 Tagen keinen wesentlichen Einfluß auf den Verlauf der tierexperimentellen Tuberkulose hatte. Weder an der Absterbekurve noch im histologischen Bild der einzelnen Organe dieser 2 Tiergruppen von je 10 Tieren ließen sich Besonderheiten gegenüber den infizierten Kontrollen registrieren. Es darf wohl angenommen werden, daß die massive Infektionsdosis und die Art der

Applikation der Tuberkelbakterien den Verlauf der Tuberkulose weitgehend bestimmt hat, so daß ein Einfluß heterologer Erregerwirkung nicht zu beobachten war.

Wir sind nach den sehr unterschiedlichen tierexperimentellen Ergebnissen auf die Beobachtungen am Menschen selbst angewiesen.

Während GÖBEL eine nennenswerte Beziehung zwischen beiden Krankheiten weder im günstigen noch im ungünstigen Sinne für wahrscheinlich hält, weisen SIEBERT, CONSTANTINO, PAZETTI und WIESE auf ungünstige Beeinflussung der Tuberkulose vorwiegend im Sinne von Aktivierungen latenter Tuberkulosen durch Typhuserkrankungen hin.

FRANK sah zweimal Manifestation einer offenen Tuberkulose nach Typhus. Bei einem anderen Kranken war allerdings nach der durchgemachten Typhuserkrankung die vorher sichtbare Kaverne geschlossen. Über ähnliche günstige Einflüsse des Typhus berichtet auch FILINSKI in 2 Fällen von fortgeschrittener Tuberkulose und behandelte daraufhin 21 Fälle von akuter progredienter Tuberkulose mit Typhusvaccine. Zehnmal sah er eine Besserung des tuberkulösen Krankheitsbildes. In einzelnen Fällen von aktiver Tuberkulose wurde auch von CLOVIS und MILLIS eine Besserung unter der Typhusinfektion beschrieben. HÖRING unterscheidet beim Zusammentreffen zweier Infektionskrankheiten beim gleichen Kranken verschiedene pathogenetische Haupttypen, die je nach ihrer Ähnlichkeit oder Verschiedenheit parallergische Phänomene auslösen. Bei chronischen Infektionen wird häufig die Tertiärlage des Organismus gegen den einen Erreger in ein Sekundärstadium bei Zusammentreffen mit akuten Infektionen zurückverlegt. Bei Kombination von Typhus und Tuberkulose sieht er häufig eine Verschlechterung der Tuberkulose. Eine einheitliche Beurteilung dieser Beobachtungen, die größtenteils an Einzelfällen gemacht wurden, ist nun dadurch sehr erschwert, daß die Epidemiologie der einzelnen Krankheiten eine große Bedeutung für die gegenseitige Beeinflussung hat. Wichtiger erscheint uns deshalb die Arbeit von PÖHLMANN, der über eine Typhusepidemie (15 Fälle) in einer Tuberkuloseabteilung berichtete. Er kommt zu der Feststellung, daß Typhus in eine gleichzeitig vorhandene Tuberkulose nicht erschwerend eingreift. Aber unter den damaligen Umständen (1946), unter denen der große Nahrungsbedarf der Typhusrekonvaleszenten nicht befriedigt werden konnte, setzte ein konsumptiver Prozeß ein, der den Verlauf der Tuberkulose in ungünstiger Weise beeinflußte. Nähere klinische Einzelheiten, die einen Einblick in den Ablauf des Krankheitsgeschehens sowohl der Tuberkulose, als auch des Typhus ermöglichen, sind leider nicht angeführt.

Durch eine größere Typhusepidemie, die 1947 in einer Heilstätte durch Typhusbacillenausscheider verursacht wurde, hatten wir nun selbst die Möglichkeit, den Fragenkomplex Typhus-Tuberkulose einer genauen Prüfung zu unterziehen. Es war dabei von besonderer Bedeutung, daß bei der Einheitlichkeit der Epidemiologie der Verlauf der Typhuserkrankung sowohl an Tuberkulosepatienten, als auch an einer Gruppe tuberkulosefreier Personen studiert werden konnte. Insgesamt traten 95 Typhusinfektionen auf. Aus unseren damaligen Beobachtungen ging hervor, daß ein Ausschließungsverhältnis zwischen Typhus und Tuberkulose, wie ICKERT mitgeteilt hat, nicht festzustellen ist, sondern die Krankheitsbereitschaft war bei Tuberkulosepatienten und bei tuberkulosefreien Individuen annähernd gleich. Der Ablauf der zu dieser Zeit noch nicht antibiotisch behandelten Typhuserkrankung ließ nun bei der letzten Gruppe gegenüber den Tuberkulosekranken Besonderheiten erkennen, die für die Beurteilung der gegenseitigen Beeinflussung beider Erkrankungen wichtig erschienen. Bei den Tuberkulösen zeigten sich weniger Typhuskomplikationen (Rezidive) als bei den nicht an Tuberkulose erkrankten Personen, bei denen der einzige Typhustodesfall zu registrieren war. Die Zahl der Typhusbakteriendauerausscheider war prozentual bei beiden Gruppen annähernd gleich.

Nachdem klinische Eigentümlichkeiten im Ablauf des Typhus bei Vergleich beider Erkrankungsgruppen beobachtet werden konnten, wurde nun umgekehrt die Beeinflussung der Tuberkulose durch den Typhus studiert, die WIDAL mit

folgenden Worten charakterisierte: „Wenn der Typhus einen Tuberkuloseinfizierten befällt, ergreift er ihn als Tuberkulösen und verläßt ihn als Phthisiker." Unsere Beobachtungen bei 50 an Typhus erkrankten Tuberkulosepatienten gingen dahin, daß 9mal eine Verschlechterung der Tuberkulose eingetreten war. In drei weiteren Fällen erfolgte der Exitus. Der Tod trat einmal während der Typhusinfektion ein bei ausgedehnter frischer bronchogener Aussaat. Zwei Patienten verstarben 2—4 Monate nach abgelaufenem Typhus. Bei genauer Analysierung der Todesfälle konnte man die Prognose der Tuberkulose bereits vor Eintritt des Typhus als infaust bezeichnen; und bei den übrigen Verschlechterungen war nach einer Beobachtungszeit von einem Jahr 2mal wiederum eine Besserung der Tuberkuloseerkrankung eingetreten, so daß 7 laufende Verschlechterungen ausgedehnter Lungentuberkulosen auf Kosten der interkurrenten Typhusinfektion übrigblieben. In 14 Fällen zeigte sich eine sichtbare röntgenologische Besserung. Bei insgesamt 32 Kranken war nach der Typhusinfektion die vorher erhöhte Blutsenkung gebessert und auch im Blutbild zeigte sich eine deutliche Lymphocytose. Es ließ sich nun feststellen, daß die Zahl der Besserungen der Tuberkulose beim leichten Typhus mit 13 von 16 am höchsten liegt, dagegen beim schweren Typhus die meisten Verschlechterungen (6 von 13) zu beobachten waren. Beim mittelschweren Typhus überwogen die Besserungen mit 13 von 21 gegenüber 5 Verschlechterungen. Es besteht damit die Wahrscheinlichkeit, daß im Falle des Zusammentreffens beider Erkrankungen die Häufigkeit der tuberkulösen Verschlechterungen von der Schwere des Abdominaltyphus abhängen.

Während wir bei unseren ersten Veröffentlichungen lediglich die gegenseitige Beeinflussung beider Erkrankungen registrierten, wurden wir durch eine Arbeit von E. Müllfr, die sich mit der Deutung von Blutbildern bei Doppelinfektionen beschäftigte, zu der Frage veranlaßt, inwieweit reaktive Vorgänge im tuberkulösen Organismus während der Typhusinfektion an Hand von Blutbildveränderungen zum Ausdruck kommen. Müller kam nach Analysierung einzelner Blutstaten zur Zeit der Fieberperiode des Typhus, die wir im Rahmen einer Arbeit über Typhus und Tuberkulose veröffentlicht hatten, zu der Feststellung, daß über celluläre Konstellationen das Schicksal der Doppelerkrankungen und damit der Tuberkulosepatienten entschieden wird. Die Auswertung eines Blutbildes, das jeweils nur einen momentanen Ausschnitt aus einem in Wirklichkeit prozeßhaft abgelaufenen Geschehen erfaßt, erschien uns für die Gesamtbeurteilung des cellulären Geschehens nicht zuverlässig genug.

Wir haben daraufhin unsere Blutbildbefunde überprüft, nachdem uns bisher nichtveröffentlichte Blutstaten vor und nach der interkurrenten Typhuserkrankung in 36 Fällen zur Verfügung standen, so daß wir besonders Veränderungen des cellulären Blutbildes während der Typhusinfektion studieren konnten. Vor allem interessierte uns dabei die Beeinflussung des lymphocytären Apparates, die für die Beurteilung des tuberkulösen Krankheitsgeschehens von maßgeblicher Bedeutung ist.

Die absoluten Lymphocytenzahlen wurden für jeden einzelnen Fall mit dem zugehörigen Leukocytenwert graphisch dargestellt. Es ergaben sich damit für jede Kurve 3 Punkte, die entsprechend dem Blutstatus vor und nach der Typhusinfektion bzw. während der Fieberperiode des Typhus die errechneten absoluten Lymphocytenwerte wiedergaben. Die zugehörigen Leukocytenwerte wurden auf dem gleichen Bild durch eine unterbrochene Kurvenlinie dargestellt.

Bei 11 schweren Typhen konnten wir bis auf einen Fall während des Fieberstadiums ein Absinken der absoluten Lymphocytenzahlen beobachten (Abb. 1 und 2). Das Schicksal dieser Tuberkulosepatienten entschied sich in der Rekonvaleszenz des Typhus in der 4.—8. Woche, und zwar zeigte sich bei den gebesserten Tuberkulosefällen ein Anstieg der absoluten Lymphocytenzahl über das Ausgangsniveau vor der interkurrenten Typhusinfektion (Abb. 1). Dagegen wurde bei der Verschlechterung der Tuberkulose der Ausgangswert der Lymphocyten nicht wieder erreicht (Abb. 2). Bei 13 mittelschweren Typhuserkrankungen war in der Gruppe der gebesserten Lungentuberkulosen zur Hälfte ein geringer Anstieg der absoluten Lymphocytenwerte während des akuten Fieberstadiums festzustellen (Abb. 3). Nach Abschluß der Typhusinfektion konnte wiederum bei diesen Fällen ein Lymphocytenanstieg registriert werden. Demgegenüber zeigte sich bei den Verschlechterungen der Tuberkulose bereits während der Typhuserkrankung ein Absinken der absoluten Lymphocytenzahl und das Ausgangsniveau wurde in keinem Fall erreicht (Abb. 4).

Eine Zunahme der absoluten Lymphocytenwerte während der Erkrankung war bei 12 leichten Typhen eingetreten (Abb. 5), bei denen eine ungünstige Beeinflussung der Tuberkulose nur in einem Fall gesehen wurde mit dem Merkmal des Lymphocytenabfalls nach der Typhusinfektion bei ausgeprägter Leukocytose (Abb. 6). Der Anstieg der Lymphocytenzahl blieb bei den übrigen Fällen größtenteils auch nach dem abgeklungenen Typhus konstant. Bei dieser letzten Gruppe waren die Veränderungen der Leukocytenwerte im Sinne einer Leukopenie während der Typhusinfektion gegenüber den schweren und mittelschweren Erkrankungen am wenigsten ausgeprägt. Bei den Verschlechterungen der Tuberkulose zeigten sich häufiger leukocytäre Reaktionen vor bzw. nach der Typhuserkrankung.

Wir glauben, daß es beim Zusammentreffen von Typhus und Tuberkulose zu einer Stimulierung des lymphocytären Apparates, der als Antikörperproduktionsstätte nach neueren Forschungen bekannt ist (Zischka) durch die Zweitinfektion Typhus kommt. Je nach der Reizantwort des tuberkulösen Organismus auf die erneute Antigenzufuhr, die einmal von der spezifischen bzw. unspezifischen Widerstandskraft des Betroffenen und zum anderen von dem anatomisch-pathologischen Zustandsbild des tuberkulösen Gewebes abhängt, treten gewebliche Reaktionen in der 4.—8. Woche der heterologen Infektion mit vorwiegend produktivem oder exsudativem Charakter auf. Hieraus erklärt sich die Beobachtung von Ickert, daß sich in der Zeit der Hochallergie des Typhus der Krankheitsablauf der Tuberkulose parallergisch verändern kann. Auch wir sahen zur Zeit der Rekonvaleszenz des Typhus einmal eine frische perifokale Reaktion um produktiv cirrhotische Herde sich entwickeln. Die Tuberkulinempfindlichkeit war zu dieser Zeit bedeutend gesteigert. Im Anschluß an die perifokale Infiltration

Abb. 1. Veränderungen der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer schweren Typhusinfektion mit anschließender Besserung des tuberkulösen Krankheitsbildes

Abb. 2. Veränderungen der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer schweren Typhusinfektion mit anschließender Verschlechterung des tuberkulösen Krankheitsbildes

Abb. 3. Veränderungen der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer mittelschweren Typhusinfektion mit anschließender Besserung des tuberkulösen Krankheitsbildes

Abb. 4. Veränderungen der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer mittelschweren Typhusinfektion mit Verschlechterung des tuberkulösen Krankheitsbildes

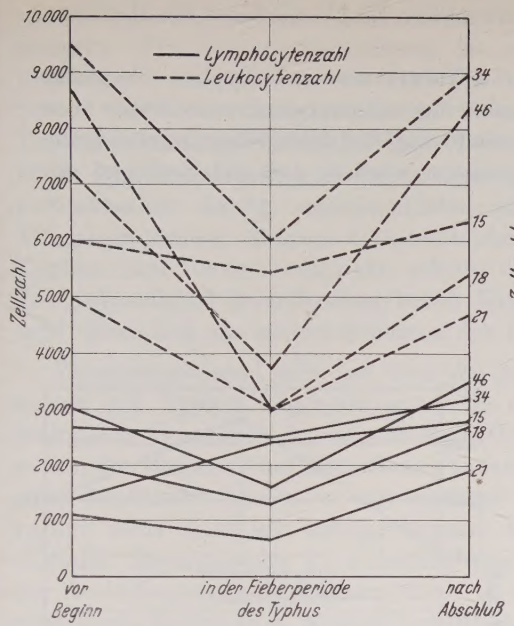

Abb. 1

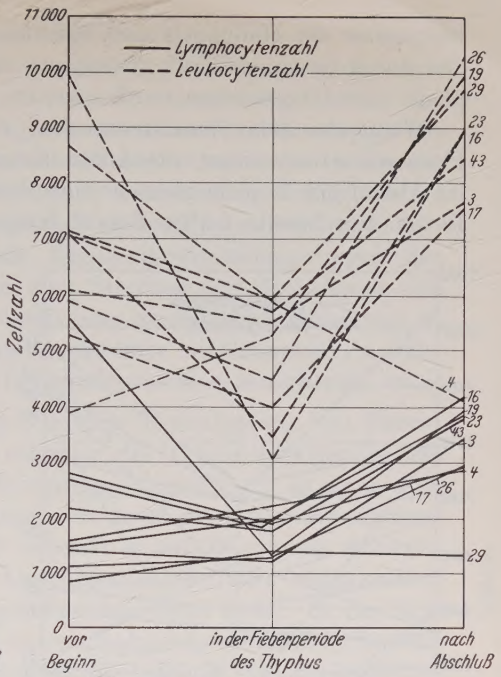

Abb. 3

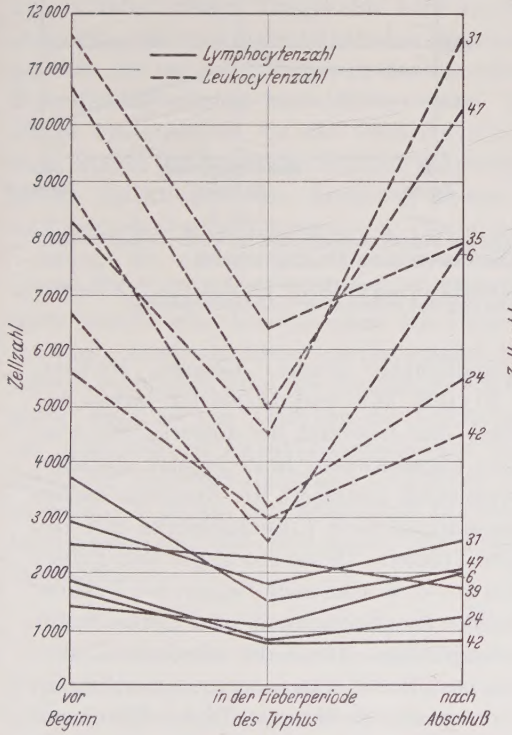

Abb. 2

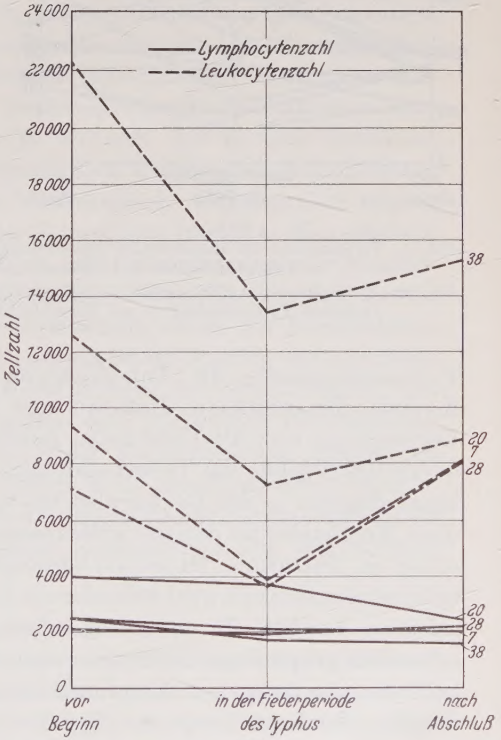

Abb. 4

war später der Heilungsprozeß beschleunigt. Es wird dabei deutlich gemacht, daß durch die unspezifisch gesteigerte allergische Empfindlichkeit die Heilungsphase vorwärtsgetrieben werden kann.

Wenn also beim Zusammentreffen von Tuberkulose und Typhus allergische Phänomene das weitere tuberkulöse Krankheitsgeschehen steuern, so mußte auch im Ablauf der Typhusinfektion eine Veränderung der Allergielage interessieren. Es ist nun bereits früher darauf hingewiesen worden, daß sich während der

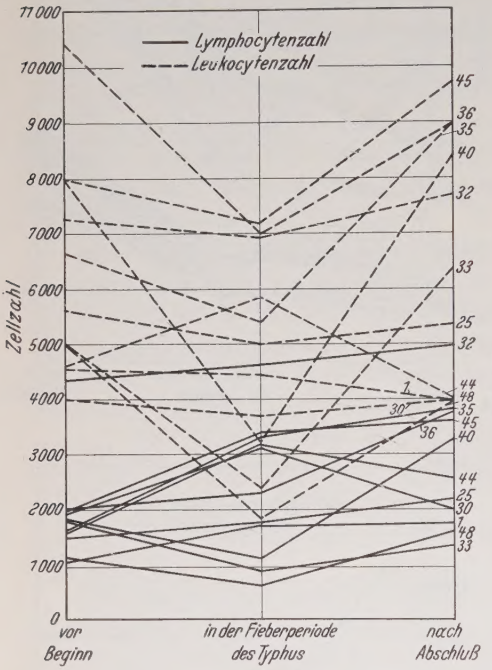

Abb. 5

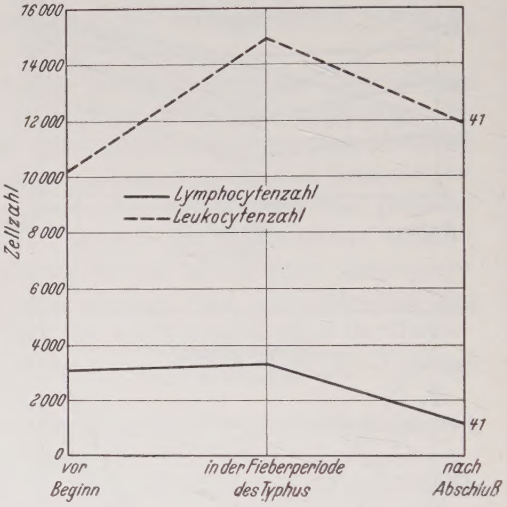

Abb. 6

Abb. 5. Veränderung der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer leichten Typhusinfektion mit Besserung des tuberkulösen Krankheitsbildes

Abb. 6. Veränderungen der absoluten Lymphocytenzahl bei Tuberkulosekranken im Verlauf einer leichten Typhusinfektion mit Verschlechterung des tuberkulösen Krankheitsbildes

Typhuserkrankung die Tuberkulinempfindlichkeit ändert. GORIBO, NUVOLI, KASUGA, KRANENHALS, PAESSAU und FIXIER, WU und MANTOUX haben bei Verwendung von Alt-Tuberkulin gesehen, daß während des fieberhaften Stadiums des Typhus die Tuberkulinreaktion abgeschwächt bzw. negativ ausfallen kann, dagegen in der Rekonvaleszenz wesentlich gesteigert ist. Auch wir hatten diese Ergebnisse bei Reizschwellenbestimmungen nach LIEBERMEISTER mit Gereinigtem Tuberkulin (Hoechst) bestätigen können. Dieses Ansteigen der Tuberkulinempfindlichkeit wird besonders in der 4.—6. Woche nach Beginn der Typhusinfektion deutlich. Die spezifisch tuberkulöse Empfindlichkeit wird hierbei wahrscheinlich gruppenspezifisch oder auch unspezifisch durch die interkurrent sich entwickelnde heterologe Empfindlichkeit beeinflußt, was besonders deutlich im Stadium der Hochallergie des Typhus zum Ausdruck kommt. Dieses Phänomen der gesteigerten Tuberkulinempfindlichkeit beim Typhus zeigt die allergische

Reaktivität an, die den Organismus zu parallergischen Erscheinungen befähigt, wie wir beim Zusammentreffen von Tuberkulose und Typhus klinisch nachweisen konnten. Eine weitere Feststellung, die wir beim Zusammentreffen beider Erkrankungen machten, war die, daß die Agglutinationstiter für Bact. typhi im Serum der Tuberkulosepatienten im Durchschnitt höher lagen als die des an Typhus erkrankten Personals. Diese Beobachtung war insofern wichtig, als erhöhte Agglutinationstiter im Rekonvaleszenzstadium des Typhus bei den Tuberkulosekranken häufig zusammenfielen mit Empfindlichkeitssteigerungen der Tuberkulinproben. Diesem Zeitpunkt, der dem Stadium der Hochallergie des Typhus nach Ickert entspricht, scheint damit eine maßgebliche Bedeutung in der gegenseitigen Beeinflussung beider Krankheitsbilder zuzukommen, da während dieser Zeit das weitere Schicksal der Tuberkulosekranken entschieden wird.

Zusammenfassend läßt sich über die gegenseitige Beeinflussung von Tuberkulose und Typhus folgendes sagen: Je schwerer die Typhusinfektion in das biologische Geschehen des tuberkulösen Organismus eingreift, um so mehr wird es von der Resistenz des Betroffenen abhängen, ob durch die Lungentuberkulose seine Reaktivität bereits so weit erschöpft ist, daß er auf die erneute Antigenzufuhr nicht mehr mit entsprechenden Abwehrmaßnahmen des reticuloendothelialen Apparates der Erstinfektion gegenüber antworten kann. In der Zeit der Hochallergie des Typhus sind dann die letzten Reserven verbraucht, die wohl noch einen hemmenden Einfluß auf die weitere Ausbreitung der Typhuskeime erkennen lassen, allerdings mit dem Ergebnis, daß der Organismus der Tuberkulose dabei erliegt. Umgekehrt wird durch die Typhusinfektion eine Leistungssteigerung des reticuloendothelialen Systems im tuberkulösen Organismus herbeigeführt, die bei guter Resistenz des Betreffenden eine günstige Wendung in dem Krankheitsgeschehen herbeiführen kann. Soweit sich im Blutzellbild diese Vorgänge widerspiegeln, ist der Gedanke von E. Müller, daß in einer Schwäche bzw. Stärke des hämatopoetischen Muttergewebes die gegenseitige Beeinflussung beider Infektionen zum Ausdruck kommt, naheliegend. Wir konnten zeigen, daß besonders während der 4.—8. Woche der heterologen Infektion die reaktiven Vorgänge im tuberkulösen Organismus sich in einer Stimulierung des lymphocytären Apparates (als Antikörperproduktionsstätte) bemerkbar machen, soweit nicht bereits eine herabgesetzte Reaktionsbereitschaft durch die Erstinfektion vorliegt. Ausdruck dieser lymphocytären Reaktion ist ein Anstieg der absoluten Lymphocytenzahl über das Ausgangsniveau vor Eintritt der Zweitinfektion, dagegen bedeutet ein Absinken der Lymphocyten eine ungünstige Beeinflussung des tuberkulösen Krankheitsgeschehens durch die Fremdinfektion. Spezifische Antigen-Antikörper-Reaktionen, als deren Ausdruck die parallergischen Vorgänge in der 4.—8. Woche der heterologen Infektion in Erscheinung treten, sind hierbei bestimmend für das anatomisch-pathologische Zustandsbild des tuberkulösen Gewebes.

II.

Diese klinischen Beobachtungen beim Zusammentreffen von Tuberkulose und Typhus, die eine gegenseitige Beeinflussung im Sinne spezifischer bzw. unspezifischer Antigen-Antikörper-Reaktionen wahrscheinlich machen, waren nun Ausgangspunkt folgender serologischer Untersuchungen.

Nachdem die Gruber-Widal-Reaktion als spezifisch für die Erkrankungen der Typhus-Paratyphus-Gruppe gilt, war die Feststellung erhöhter Agglutinationstiter für Bact. typhi bei Tuberkulösen schon früher Ausgangspunkt von Diskussionen gewesen.

Daß Titererhöhungen bei Geimpften und solchen Personen, die eine Erkrankung der Typhus-Paratyphusgruppe durchgemacht haben, im Verlauf einer anderen Infektionskrankheit auftreten, wurde bereits von Widal beobachtet. Konradi, Bieling und Curshman wiesen darauf hin, daß diese Titersteigerungen keinerlei Beweiskraft für das Vorliegen einer Typhuserkrankung haben, sondern die spezifischen Agglutinine werden durch andersartige Infektionserreger zur Neubildung veranlaßt. Bredow betonte nun bereits 1908, daß das Serum Tuberkulöser im allgemeinen eine höhere Agglutinationskraft hat als das anderer Personen. Yamaguchi glaubte, daß die Agglutination um so höher ist, je schwerer der Verlauf der Tuberkulose auftritt. Auch Krenker sah besonders bei fortgeschrittenen Fällen einen positiven Ausfall des Gruber-Widal, dagegen fand Molari bei Nachprüfung an 104 Tuberkulösen, vorwiegend Schwerkranker mit akuter Tuberkulose, nur einmal im Serum eine Agglutination auf Paratyphus bei 1:200. Kilduffe konnte keine Relation zwischen dem Agglutinationstiter und dem Charakter der Tuberkulose feststellen. Aber auch er gibt heterologe Agglutinationen bei Tuberkulose, wenn auch nicht häufig, an. Er hatte bei Untersuchungen von 200 Seren tuberkulöser Patienten gleichzeitig den Stuhl kulturell kontrolliert und konnte keine Keime der Typhus-Paratyphusgruppe finden. Er sah 98mal eine Agglutination auf Typhus bzw. auf Paratyphus A und B und Proteus X 19. In 45 Fällen konnte er eine positive Gruber-Widal-Reaktion für Bact. typhi feststellen. 21 dieser Patienten waren ohne jede Erkrankungs- und Impfanamnese. Demgegenüber fand er nur 5 positive Agglutinationen der obengenannten Bakteriengruppe bei 100 nichttuberkulösen Kranken eines allgemeinen Krankenhauses. Bei diesen 5 war es außerdem fraglich, ob sie nicht während des Militärdienstes eine Infektion der Typhus-Paratyphusgruppe durchgemacht hatten. Vorher wurden bereits von Madgwick bei 25 von 73 Untersuchungen positive Widalwerte für Typhus bzw. Paratyphus A und B im Serum Tuberkulöser ermittelt. Er diskutierte die Frage, ob Bacillenausscheider ohne vorherige Erkrankung vorhanden seien, konnte aber keine Keime im Stuhl nachweisen. Darauf hatten bereits Gilfilan und McCown hingewiesen. Auch Untersuchungen mit den einzelnen Antigenen der Typhus-Paratyphusgruppe, die von Kilduffe und Durham im Serum Tuberkulöser durchgeführt wurden, bestätigten die Tatsache heterologer Agglutinationen. Sie fanden H-Titer, die häufig höher lagen als für diagnostische Zwecke angeführt wird, während die O-Titer selten 1:20 überstiegen. Diese Ergebnisse wurden aber von den Autoren mit großer Vorsicht beurteilt, da gewisse Zweifel über die Deutung solcher Reaktionen bestanden. Auch Topley und Damon sahen kein allgemein gültiges Prinzip für diese Heteroagglutinationen bei Tuberkulösen.

Als wir im Jahre 1948 anfingen, Agglutinationsbestimmungen für Bact. typhi im Serum Tuberkulöser durchzuführen, hatten wir uns nach den unterschiedlichen Ergebnissen verschiedener Untersucher zuerst die Frage gestellt, ob eine Relation zwischen dem Agglutinationstiter bei geimpften Tuberkulosepatienten und dem klinischen Bild der Tuberkulose besteht. Die Agglutinationsuntersuchungen wurden mit den einzelnen Antigenen des Bact. typhi vorgenommen.

Bekanntlich bestehen sämtliche begeißelten Stämme der Typhus-Paratyphusgruppe serologisch aus dem thermolabilen H-Antigen, das in den Geißeln enthalten ist und dem thermostabilen O-Antigen, das sich im Bakterienleib befindet. Die O-Agglutinine wirken nur auf die entsprechenden O-Antigene und bringen die Bakterienleiber zur Verklebung untereinander, wobei die Geißeln beweglich bleiben. Makroskopisch treten dabei feinste weißliche Körnchen in völlig klarer Flüssigkeit auf (körnige Agglutination). Demgegenüber ist die H-Agglutination durch eine Lähmung und das Verkleben der Geißeln gekennzeichnet. In der mehr oder weniger getrübten Flüssigkeit treten graue wolkige Verbände auf, die sich bei leichtem Schütteln verteilen (flockige Agglutination).

Diese Untersuchungen, die an Seren von 120 Tuberkulosekranken durchgeführt wurden, ließen in erster Linie eine Beeinflussung des H-Titers erkennen, da die

Patienten vorher gegen Typhus geimpft waren. Eine Abhängigkeit des H-Titers vom Zeitpunkt der Impfung war nicht festzustellen. Die Typhusimpfungen hatten größtenteils 2—3 Jahre vorher stattgefunden, während bei 20 Probanden eine Impfung in den vorhergehenden 4 Jahren nicht durchgeführt war. Wir konnten nun damals beobachten, daß der gewöhnliche Impftiter von 1:200 besonders im Serum solcher Patienten überschritten wurde, die gleichzeitig eine ausgeprägte Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin aufwiesen. Erhöhte O-Titer (bis 1:400) zeigten keine Übereinstimmung mit hohen H-Titern. Beziehungen der Agglutinationsergebnisse zu bestimmten tuberkulösen Krankheitsgruppen die an Hand der Statistiknummern aufgegliedert waren, konnten wir nicht erkennen.

Im Anschluß an diese Ergebnisse haben wir uns die Frage vorgelegt, ob diese Titersteigerungen für Bact. typhi H und O besonders ausgeprägt sind im Serum geimpfter Tuberkulosekranker, oder ob ebenfalls bei anderen Erkrankungen nach Typhusimpfungen ähnlich hohe Titerwerte zu beobachten sind. Gleichzeitig sollte auf die Häufigkeit heterologer Spontanagglutinationen für Bakterien der Typhus-Paratyphusgruppe im Serum Tuberkulosekranker ohne Impf- oder Erkrankungsanamnese geachtet werden, auf die wohl einzelne Untersucher hingewiesen hatten, ohne daß jedoch Vergleichsuntersuchungen mit anderen Krankheitsgruppen außer den Beobachtungen von Kilduffe vorlagen. Erst wenn die Zahl der heterologen Spontanagglutinationen im Serum Tuberkulöser gegenüber anderer Kranker signifikant erhöht ist, war man berechtigt, von einer stärkeren Agglutinationskraft des Serums Tuberkulosekranker zu sprechen, wobei dann gleichzeitig eine Erklärung für dieses Phänomen gefunden werden mußte.

Bei 412 Tuberkulosekranken und 120 Nichttuberkulosen der Medizinischen Universitätsklinik wurde H- und O-Agglutinationsbestimmungen für Bact. typhi et paratyphi im Serum durchgeführt. Nach eingehend anamnestischer Befragung ergab sich für 192 Tuberkulosepatienten und bei 59 nicht an Tuberkulose erkrankten Personen keinerlei Beziehungen zu Erkrankungen der Typhus-Paratyphusgruppe bzw. zu prophylaktischen Impfungen.

Methode. Verwendung fanden für diese Agglutinationen folgende Stämme vom Robert-Koch-Institut in Berlin:

Typhus O 901 mit den Antigenen	IX, XII
Typhus H 901 mit den Antigenen	IX, XII : d
Aertrycke 0 mit den Antigenen	IX, IV, V, XII
Paratyphus B 201 mit den Antigenen	I, IV, V, XII : b

Die Ablesung für die H-Agglutinationen erfolgte nach 2 und 24 Std. Meist ist sie schon bei halbstündigem Stehen in Zimmertemperatur voll ausgebildet; die O-Agglutination dagegen tritt erst nach 2stündigem Aufenthalt der Röhrchen im Brutschrank ein oder ist erst nach weiterem 24stündigem Stehen in Zimmertemperatur voll ausgebildet. Die Ablesung wurde deshalb erst nach 24 Std vorgenommen. Die Verdünnungsreihen wurden mit 1:50 begonnen, so daß die Titerablesungen von 50± an sowohl für die H- als auch für die O-Agglutination erfolgten. Als positive Bewertung galt die Ablesung von 50+ und höher.

In der Tabelle 1 haben wir die Agglutinationsergebnisse von 220 Seren geimpfter Tuberkulosekranker und 61 Seren tuberkulosefreier geimpfter Probanden zusammengestellt. Die Impfungen lagen im Durchschnitt etwa 10 Jahre zurück. Von 220 Tuberkuloseseren reagierten 113 mit einem reinen H-Agglutinationstiter für Bact. typhi von 1:50+ und höher = 51,3%, gegenüber 21 von 61 = 34,4% der anderen Vergleichsgruppe. Die H-Titer der Tuberkulosekranken erreichten

Werte bis 1:3200 ±, während im anderen Falle nur H-Agglutinationswerte bis 1:800 ± zu beobachten waren. Kein wesentlicher Unterschied ergab sich in beiden Gruppen für die reinen O-Agglutinationen. Es zeigte sich, daß der Anstieg der O-Titer (bis 1:200 ±) bei weitem nicht den der H-Agglutination erreichte. Auch ist der Prozentsatz der positiven O-Reaktionen unverhältnismäßig geringer (Gruppe 1 = 5,4%; Gruppe 2 = 3,2%.) Eine signifikante Verschiebung der Agglutinationsergebnisse zugunsten der Seren Tuberkulosekranker ergab sich wiederum bei gleichzeitigem Auftreten von H- und O-Agglutionationen, denn es zeigte sich bei hohem H-Agglutinationstiter häufig eine geringe Titererhöhung von O. Während bei der Gruppe der tuberkulösen Probanden in 65 Fällen = 29,9% die Seren positiv reagierten, ergab sich bei der anderen Gruppe nur bei 8 von 61 Seren = 13,1% eine positive Agglutination. Wie aus der Tabelle 1 ebenfalls hervorgeht, sind die Agglutinationsergebnisse für Bact. paratyphi für beide Patientengruppen nicht wesentlich verschieden, allerdings ist die Zahl der positiven Reaktionen auch bedeutend geringer. Während aus diesen Untersuchungen ersichtlich ist, daß die Seren geimpfter Tuberkulosekranker eine stärkere Agglutinationskraft insbesondere gegenüber dem H-Antigen des Bact. typhi besitzen als die Seren anderer Patienten, kommt dies ebenfalls für Heteroagglutinationen der Typhus-Paratyphusgruppe zum Ausdruck. Bei 84 von 192 Serumproben Tuberkulöser ohne Impf- oder Erkrankungsanamnese ergab sich ein positiver Ausfall für H oder O von Bact. typhi oder paratyphi, wie aus der Tabelle 2 ersichtlich ist, in der die H- und O-Agglutinationen von Seren Tuberkulosekranker denen nichtgeimpfter tuberkulosefreier Probanden mit anderen Erkrankungen gegenübergestellt werden. Es fand sich nur bei 4 Seren von 59 Nichttuberkulosen eine positive H- oder O-Agglutination. Die höchsten Titer wurden mit 400 + für das H-Antigen des Bact. typhi in Tuberkuloseseren abgelesen. Auch liegt hier die Zahl der positiven H-Agglutinationen mit 48 von 192 = 25% gegen-

Tabelle 1. *Positive Agglutination für Bact. typhi et paratyphi bei Kranken mit Impfanamnese*

	Tuberkulosen (220)	Nichttuberkulosen (61)
Reaktion mit H-Antigen		
Bact. typhi . . .	113 = 51,3%	21 = 34,4%
Bact. paratyphi .	38 = 17,7%	7 = 11,4%
Reaktion mit O-Antigen		
Bact. typhi	12 = 5,4%	2 = 3,2%
Bact. paratyphi .	9 = 4,0%	2 = 3,2%
Reaktion mit H- und O-Antigen		
Bact. typhi	65 = 29,9%	8 = 13,1%
Bact. paratyphi .	16 = 7,7%	3 = 4,9%

Tabelle 2. *Positive Spontanagglutination für Bact. typhi et paratyphi bei Kranken ohne Impf- und Erkrankungsanamnese*

	Tuberkulosen (192)	Nichttuberkulosen (59)
Reaktion mit H-Antigen		
Bact. typhi	48 = 25,0%	2 = 5,0%
Bact. paratyphi .	9 = 4,7%	1 = 1,6%
Reaktion mit O-Antigen		
Bact. typhi	12 = 6,2%	Ø
Bact. paratyphi .	6 = 3,1%	Ø
Reaktion mit H- und O-Antigen		
Bact. typhi	7 = 3,6%	1 = 1,6%
Bact. paratyphi .	2 = 1,0%	Ø
Insgesamt	84 = 43,8%	4 = 6,7%

über der O-Agglutinationen mit 12 von 192 = 6,2% deutlich höher. Bei den nicht an Tuberkulose erkrankten Patienten lag nur einmal der H-Titer für Bact. typhi bei 100+ und einmal bei 100±. An O-Agglutinationen wurde je einmal 50+ für Bact. typhi et paratyphi registriert. Auch für die Heteroagglutinationen gilt die gleiche Beobachtung, daß die Seren tuberkulöser Kranker eine ausgeprägtere Agglutinationsfähigkeit gegenüber den einzelnen Antigenen der Typhus-Paratyphusgruppe besitzen als die Seren anderer Patienten. Insbesondere ist eine Steigerung der H-Agglutination zu beobachten.

Bevor wir die Ursachen heterologer Agglutinationen diskutieren und sie einer spezifischen Agglutination für Tuberkulose gegenüberstellen, muß der diagnostische Wert der H- und O-Agglutinationen kurz erläutert werden.

Nach Habs und Bader ist bekanntlich eine H-Agglutination für Typhus, Paratyphus B und Enteritis-Breslau bei Schutzgeimpften und bei Personen mit unbekannter Impfanamnese diagnostisch nicht zu verwerten. Auch der Versuch, für die H-Agglutination einen beweisenden Grenztiter festzulegen oder aus dem Ansteigen des Titers bei mehreren Untersuchungen ähnliche Schlüsse zu ziehen, ist fallengelassen worden (Schöne), da die eindeutigen Untersuchungsergebnisse von Habs bei schutzgeimpften Soldaten und die weiter zurückliegenden Untersuchungen von Conradi und Bieling über die sog. anamnestische Reaktion diesen Versuchen widersprachen. H-Agglutinine für Bakterien der Typhus- und Paratyphusgruppe treten aber nach Boecker nur im Blut solcher Personen auf, die unter der immunologischen Einwirkung entsprechender Bakterien (Infektion oder Schutzimpfung) gestanden haben. Dagegen kommen O-Agglutinine gelegentlich auch als Normalagglutinine, allerdings nur in geringen Mengen vor.

Bei Differenzierung unserer Untersuchungsergebnisse kann nun für 5 der 12 reinen O-Agglutinationen für Bact. typhi und 2 von 6 O-Agglutinationen für Bact. paratyphi bei Tuberkulosekranken ohne Impf- und Erkrankungsanamnese die Boeckersche Feststellung, daß bei langsamer und geringgradiger O-Agglutination zunächst an das Vorliegen von Normalagglutinationen gedacht werden muß, zutreffen. Außerdem bestehen in der O-Gruppe nach Kauffmann auch Antigengemeinschaften mit Coli, und zwar im XII-Antigen. Er hat diese Coligruppe als Salmonella-Coli bezeichnet. Gard berichtete nun ebenfalls über Colistämme, die Salmonella H-Antigene enthalten. Er konnte zeigen, daß dieses Antigen dem Salmonella I, V-Komplex verwand ist. Allerdings zeigen sich hierbei nur geringgradige Titererhöhungen. Bei Coli-Widal-Bestimmungen, die Westergren mit Hilfe von H- und O-Antigenen im Serum Tuberkulöser durchgeführt hatte, konnte er bis zu 50% positive Agglutinationsergebnisse erzielen. Ob diese Agglutinationsergebnisse Ausdruck von Begleitinfektionen mit toxischen Colistämmen sind, die bei Fehlen entsprechender Krankheitssymptome unwahrscheinlich sind, oder ob es sich hierbei ebenfalls um Antigengemeinschaften mit Salmonellagruppen handelt, wurde von Westergren offengelassen. Wenn bei dem chronischen Krankheitsverlauf der Tuberkulose Antigengemeinschaften mit Coligruppen als Ursache für die heterologen H- und O-Agglutinationen für Bact. typhi et paratyphi diskutiert werden können, so sind doch 2 Tatsachen besonders hervorzuheben. Einmal fand Westergren nicht nur bei tuberkulösen Erkrankungen eine größere Anzahl von positiven Coli-Widal-Werten, sondern ebenfalls bei anderen Allgemeinerkrankungen. Außerdem würde man bei Antigengemeinschaften nur niedrige Titer bis 1:100 erwarten können. Es müssen deshalb für die besondere Häufung heterologer Agglutinationen mit Titersteigerungen bis 1:400, wie wir sie im Serum Tuberkulöser fanden, noch andere Ursachen vorliegen.

Von Crimm und Short, die bedeutend höhere Titerwerte für H und O mit einer Fraktion des Bact. typhi und gemischten Antigenen von Paratyphus A und B Schottmüller im Serum Tuberkulöser gegenüber Gesunden sahen, wurde nun die Frage diskutiert, ob gemeinsame Antigenkomponenten bei den Typhus- und Tuberkulosekeimen bestehen, nachdem Agglutinine bei Versuchen mit Tuberkelbakterien von Menzel und Heidelberger nachgewiesen werden konnten. Dagegen sprechen die Untersuchungen von Chiti, der mittels eines von ihm entwickelten Agglutinationsverfahrens für die S-Form der Tuberkelbakterien eine flockige und bei der R-Form eine körnige Agglutination nachweisen konnten. Er suchte nach Analogien zur H- und O-Form der Salmonellagruppe. Chiti hat nun die Ansicht ausgesprochen, daß eine Übereinstimmung zwischen der Aufspaltung der Tuberkelbakterien in S- und R-Formen und dem H- und O-Antigen der Bakterien der Salmonellagruppe nicht anzunehmen ist, und auch Abel weist auf eine nicht unerhebliche Variabilität der Antigenzusammensetzung der Säurefesten auf Grund des Agglutinationstypes hin. Die reinen S-Formen werden nicht immer flockig und die in der R-Form vorliegenden nicht immer körnig agglutiniert.

Der Nachweis dieser heterologen Agglutinationsphänomene wäre auch dadurch möglich, daß immunisierende Kontakte ohne manifeste oder latente Infektionen stattfinden, indem Bakterien auf die Schleimhäute der oberen Luftwege oder in den Darmkanal kommen, dort der Auflösung verfallen oder antigenwirkende Produkte freiwerden, welche resorbiert werden können. Für diese Möglichkeit liegen auch einige experimentelle Argumente vor. Timmermann, Gibson und Lovell untersuchten die Normalsera verschiedener Tiere um festzustellen, ob die Duplizität der Antigene begeißelter Bakterien in den Antikörpern solcher Sera zum Ausdruck kommt. Es konnten sowohl H- als auch O-Agglutinine in normalen Seren nachgewiesen werden. Von 16 Kranken mit negativer Typhusanamnese, die nicht gegen Typhus schutzgeimpft waren, hatten 4 O, 2 H und 5 beide Agglutinine. Rechnet man hinzu, daß die H- und O-Agglutinine im normalen Serum verschiedener Tiere gefunden wurden, die auch auf andere begeißelte pathogene und apathogene Bakterienarten wirkten, so wird es klar, daß aus dem Vorhandensein von H-Agglutininen nicht geschlossen werden kann, daß solche Antikörper ihre Entstehung einem spezifischen Antigenreiz verdanken müssen (Doerr). Bei dem chronischen Verlauf der Lungentuberkulose sind vielleicht für die Häufung heterologer Agglutinationen zwei Möglichkeiten gegeben: einmal dem Eindringen von unbelebtem antigenen Material vom Darmkanal aus, möglicherweise auch auf anderen Wegen, welches die Produktion eines Antikörpers mit der beobachteten aktiven Gruppe auszulösen vermag; oder der Bildung solcher Antikörper als Nebenprodukt des normalen Funktionierens des antikörperproduzierenden Apparates ganz unabhängig von jedem spezifischen exogenen Reiz. Bei Berücksichtigung dieser letzten Theorie muß demnach das erhöhte Agglutinationsvermögen in einer besonderen Reaktionsfähigkeit des tuberkulösen Organismus selbst begründet sein. Dafür spricht auch, daß nach unseren Untersuchungen sich die Agglutinationsfähigkeit des Serums Tuberkulosekranker nicht allein bei Heteroagglutinationen gegenüber den einzelnen Antigenen der Typhus-Paratyphusgruppe zeigt, sondern daß auch bei geimpften Tuberkulosekranken diese Agglutinabilität stärker hervortritt als bei anderen geimpften Probanden.

Nachdem Antigenkomponenten zwischen Typhus und Tuberkelbakterien unwahrscheinlich sind und ebenfalls Antigeneigenschaften mit Coligruppen für die von uns beobachteten hohen H-Titer von 1:400 für Bact. typhi heterologer Agglutinationen keine ausreichende Erklärung geben, spricht besonders die Beobachtung von Hetero-Agglutinationen der Typhus-Paratyphusgruppe im Serum Tuberkulosekranker im Sinne einer Antikörperentwicklung auch bei Fehlen entsprechender spezifischer Antigenreize. Wenn eine solche Deutung für die große Zahl der von uns ermittelten heterologen H- und O-Agglutinationen (43,8%) als Hypothese gelten muß, so zeigt doch die Tatsache der ebenfalls signifikant erhöhten Agglutinationstiter geimpfter Tuberkulöser gegenüber geimpfter Probanden mit Allgemeinerkrankungen eine stärkere Agglutinationskraft des Tuberkuloseserums an. Die Neubildung spezifischer Agglutinine für Bact. typhi et paratyphi durch andersartige Infektionserreger, wie sie Conradi, Bieling und Curshmann bereits angedeutet haben, tritt wahrscheinlich deshalb bei der Tuberkulose deutlicher in Erscheinung, da bei dem chronischen Verlauf dieser Erkrankung und ihrer Beziehung zu allergischen Phänomenen das Spektrum spezifischer und unspezifischer Antikörperbildung besonders breit ist. Dies geht außerdem aus weiteren Untersuchungen hervor, bei denen wir zeigen werden, daß die H-Agglutination besonders für Bact. typhi bei hyperergischen Manifestationen der Tuberkulose meist erhöht ist.

III.

Die gesteigerten Antigen-Antikörpervorgänge im tuberkulösen Organismus führen zu Agglutinationsphänomenen, die wir als Begleitagglutinationen bezeichnen möchten. Wir konnten auf die Variabilität der Titeränderungen dieser Reaktionen durch unspezifische Ursachen hinweisen.

Für die serologische Beurteilung des tuberkulösen Krankheitsbildes waren die für die Tuberkulose unspezifischen Agglutinationen nicht geeignet, bestimmte Krankheitsgruppen abzugrenzen. Bei Kenntnis von Reaktionen, die uns einen tieferen Einblick in den Ablauf spezifischer Agglutinationsvorgänge bei der Tuberkulose gestatten, sollte allerdings mit Hilfe dieser Begleitagglutinationen die Möglichkeit gegeben sein, spezifische Reaktionen des antikörperbildenden Apparates im tuberkulösen Organismus von unspezifischen als Folge parallergischer Einflüsse voneinander zu trennen. Middlebrook und Dubos haben nun in den letzten Jahren eine Antigen-Antikörper-Reaktion für Tuberkulose beschrieben, wobei auch geringe Mengen von spezifischen Antikörpern nachgewiesen werden können.

Die Autoren entwickelten eine indirekte Agglutinationsreaktion aus den Erkenntnissen von Landsteiner, sowie Keogh und Mitarbeiter, daß Hammelblutkörperchen verschiedene Substanzen adsorbieren können und dann durch Antikörper, die gegen diese Substanzen gerichtet sind, agglutiniert werden. Smith und Scott fanden die Reaktion bei 80% von Patienten mit aktiver Tuberkulose und guter Prognose positiv. Die Reaktion war aber zur Beurteilung klinischer Aktivität nach den Autoren ungeeignet, denn sie war bei 13 von 48 anscheinend gesunden Personen nach Tuberkulintestung ebenfalls positiv und bei 19 von 68 Personen war sie nach Tuberkulintestung erst positiv geworden. Mit Alt-Tuberkulin fanden Didney und Rothbard die Reaktion bei einem Grenztiter 1:8 spezifisch, da sie damit 92% aktive Tuberkulosen erfaßten. Auch Celano kam zu ähnlichen Ergebnissen, wobei progressive Tuberkulosen deutlicher reagierten als produktive. Dagegen fiel nach Kirby und Mitarbeitern bei tuberkulöser Meningitis die Reaktion negativ aus. Auch konnten im Liquor nach Bonfiglioli keine Antikörper nachgewiesen werden mit Hilfe der Hämagglutination. Besonders

im angloamerikanischen Schrifttum ist die Beurteilung dieser Reaktion für Aktivität und Prognose der Tuberkulose sehr verschieden. Während Hinson bei ausgedehnten Tuberkulosen eine Zunahme des Titers sieht, lehnt Maher-Longliman irgendwelche diagnostischen Beziehungen ab. Armstrong prüfte bei 1000 Blutspendern und 100 Tuberkulösen die Hämagglutinationsreaktion und konnte eine wesentliche Bedeutung für die Feststellung einer aktiven Tuberkulose nicht finden. Nach Madson wurde eine Übereinstimmung von Hämagglutinationsreaktion und Tuberkulinreaktion nicht gesehen. Interessant ist eine Mitteilung von Scott und Smith, die bei Primärtuberkulosen 72%, bei Sekundärtuberkulosen 78% und bei Tertiärtuberkulosen 84% positive Resultate bei einem Grenztiter von 1:8 beschrieben haben. Im europäischen Schrifttum setzen sich besonders Popp, Berblinger, Brodhage, Hein und Sroka und Widmer für eine positive Beurteilung der Reaktion für die Diagnostik ein. Bei exsudativen Tuberkulosen sahen sie meist höhere Titer als bei wenig aktiven, produktiven Formen. Enhuber stellte eine diagnostische Überlegenheit der Hämagglutination gegenüber der Komplementbindungsreaktion fest. Cremer spricht sich bei hohen Titern für eine bessere Abwehrlage aus. Forschbach, Meisner und Pothmann sind in der Beurteilung dieser Reaktion vorsichtiger, da einmal eine große Anzahl von unspezifischen Reaktionen und zum andern im Verlauf der Tuberkulose beim gleichen Patienten häufig Titerschwankungen, insbesondere der Hämagglutinationsreaktion, auftreten. Nach Berblinger ist die negative Beurteilung wahrscheinlich auf die Verwendung wenig geeigneter Extrakte zur Sensibilisierung der Erythrocyten zurückzuführen. Eine einheitliche Begutachtung dieser Reaktion ist deshalb nicht möglich, da verschiedene Modifikationen angewendet wurden. Um nur einige zu nennen, nahm man an Stelle der im Originalverfahren verwendeten Hammelblutkörperchen Hühner- und Entenblutzellen und rh-negative Erythrocyten von Menschen mit der Blutgruppe 0. Man wollte damit die Gefahr von Spontanagglutinationen zwischen heterophilen Hammelblutantigenen und entsprechenden Normalantikörpern des menschlichen Blutes weitgehend ausschalten, die man sonst nur durch vorhergehende Adsorption vermeiden kann. Mit Hilfe der Trypsinmodifikation (Veränderung der Erythrocytenoberfläche mit Trypsin) konnten Hein und Sroka eine starke Titererhöhung erzielen. Auch in der Antigenzusammensetzung sind die Untersuchungen, die bisher durchgeführt wurden, nicht einheitlich. Middlebrook verwendete eine mit Phenol-Aceton behandelte Bakterienmasse. Nach Zermörserung und Dialysierung wurde der eingeengte Rückstand auf Blutisotonie eingestellt. Der Technik von Middlebrook-Dubos nach ist es möglich, daß sie vorwiegend Polysaccharide in ihrem Tuberkelbakterienextrakt hatten. Dagegen lassen sich gereinigte Proteinpräparate schlecht an Erythrocyten adsorbieren. Statt einer besonderen Fraktion haben spätere Autoren Alt-Tuberkulin verwendet, das in roh gewonnenem Zustand Polysaccharide der Tuberkelbakterien enthält. Nach neueren Untersuchungen ist durch Verwendung von Purificatum tuberculinum (Kopenhagen) und Gereinigtem Tuberkulin (Hoechst) auch den Proteinen eine besondere Bedeutung zugesprochen worden. Beide Tuberkuline enthalten neben Spuren von Polysacchariden hauptsächlich Proteine. Nach Versuchen von Boyden, wobei er die Erythrocyten zuerst mit Tannin vorbehandelte, um sie dann mit Purificatum tuberculinum zu sensibilisieren, nimmt er an, daß die Polysaccharide die Erythrocyten befähigen sollen, die Proteine zu adsorbieren. Bei dem Gereinigtem Tuberkulin handelt es sich wahrscheinlich um einen Protein-Polysaccharid-Komplex.

Um zu sehen, welches Tuberkulin als Antigen am geeignetsten ist, hatten wir in Zusammenarbeit mit Dimmling das Purificatum tuberculinum (Kopenhagen), das Antigen vom Institut Pasteur und das Gereinigte Tuberkulin Hoechst miteinander verglichen an 357 Seren Tuberkulosekranker und 192 Seren Nichttuberkulöser. Bei gemeinsamer Auswertung von Hamägglutination und Hämolyse ergab sich als Grenztiter zur Erfassung der Tuberkulosen für das Antigen vom Institut Pasteur ein Wert von 1:16 +, für das Purificatum tuberculinum ein Grenzwert von 32 ± und für das Gereinigte Tuberkulin Höechst ein Grenztiter von 1:4 +. Es wird damit die verschiedene Empfindlichkeit der einzelnen Tuberkuline deutlich gemacht. Die größte Ausbeute an positiven Reaktionen bei Tuberkulosen wurde mit Hilfe von Gereinigtem Tuberkulin Höechst erzielt, und

außerdem war die Fehlergrenze gegenüber den anderen Tuberkulinen für unspezifische Reaktionen am niedrigsten.

Auf Grund der im 2. Teil der Arbeit diskutierten Agglutinationsergebnisse für Bact. typhi et paratyphi im Serum Tuberkulosekranker haben wir gleichlaufend mit der Hämagglutinations-Hämolysereaktion H- und O-Agglutinationsbestimmungen durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden in erster Linie deshalb vorgenommen, um eine serologische Aktivitätsdiagnostik für Tuberkulose zu entwickeln, wobei nicht allein spezifische, sondern auch unspezifische Einflüsse im Ablauf der Erkrankung Berücksichtigung fanden. Bei gleichzeitiger Kontrolle spezifischer und unspezifischer Agglutinationen sollte darauf geachtet werden, inwieweit Titersteigerungen beider Agglutinationen Gesetzmäßigkeiten im Ablauf von Antigen-Antikörper-Reaktionen bei verschiedenartigen Aktivitätserscheinungen des tuberkulösen Organismus erkennen lassen.

Zu Beginn unserer Untersuchungen haben wir beide Agglutinationsreaktionen bei verschiedenartigen tuberkulösen Krankheitsbildern vorgenommen und dabei eine Einteilung in einzelne Aktivitätsstufen nach klinischen Gesichtspunkten durchgeführt. Nach Blutsenkungsgeschwindigkeit, Blutbild, Röntgenbild, Serumlabilitätsproben, Elektrophoresediagramm (Grassmann und Hannig) untergliederten wir von hochaktiven bis zu wenig aktiven Prozessen.

Methode. Für unsere Hämagglutinationsuntersuchungen haben wir die Originalmethode angewendet, wobei mehrmals mit Middlebrook-Lösung gewaschene Hammelblutkörperchen mit dem Antigen angereichert wurden. Als Antigen verwendeten wir Gereinigtes Tuberkulin Hoechst. 1,0 Antigen + 1,5 Middlebrook-Lösung + 0,13 gewaschene Hammelblutkörperchen werden dabei 2 Std ins Wasserbad bei 36° gebracht. 0,5 cm³ inaktiviertes Patientenserum wird mit gewaschenem Hammelblut und 1,5 cm³ Middlebrook-Lösung mehrmals zentrifugiert zur Vermeidung unspezifischer Reaktionen. Anschließend wird die Verdünnungsreihe mit dem abgegossenen Serum von 1:4 bis 256 hergestellt und das Antigenblutgemisch in Middlebrook-Lösung der Verdünnungsreihe zugesetzt (0,3 cm³). Die Ablesung der Hämagglutination erfolgte nach 2 und 24 Std. Bei der anschließenden Hämolysereaktion werden 15 Teile eines 1:3 verdünnten Komplementes + 1 Teil Hammelblut zentrifugiert und der Überstand in einer Menge von 0,03 cm³ den Verdünnungsreihen zugegeben. Die Auswertung erfolgte nach 1 Std.

Die Ergebnisse wurden später tabellarisch zusammengefaßt, wobei in der Abszisse die Hämagglutinationsreaktion, in der Ordinate die Hämolyse-Reaktion in einer Verdünnungsreihe von 0—256+ aufgezeichnet wurde. In gleicher Weise gliederten wir die H- und O-Agglutinationen für Bact. typhi et paratyphi in ihren Titern von 0—1:3200 auf, wobei wiederum in der Abszisse die H- und in der Ordinate die O-Agglutination zu finden war. Es sollte dadurch eine vergleichende Betrachtungsweise beider Reaktionen ermöglicht werden. Gegen Typhus und Paratyphus geimpfte Kranke wurden gegenüber den Nichtgeimpften getrennt in Tabellen wiedergegeben. Es kamen 412 Seren Tuberkulosekranker und 120 Seren Nichttuberkulöser zur Auswertung.

Von insgesamt 412 Serumbestimmungen Tuberkulosekranker fanden sich 72 = 17,4% negative Ergebnisse bei einer Bewertungsgrenze von 4 + positiv, wenn Hämagglutinations- und Hämolyse-Reaktion gemeinsam ausgewertet wurden. Dem standen 23 positive Ausfälle in 120 Seren nicht an Tuberkulose erkrankter Personen = 19,1% gegenüber (Tabelle 3). Bei Berücksichtigung der einzelnen Aktivitätsstufen lagen von den 72 negativen Middlebrook-Dubos-Reaktionen tuberkulöser Kranker im negativen Bereich: 31 von 76 wenig aktive Tuberkulosen, 34 von 258 aktive Tuberkulosen und 7 von 78 hochaktive Krankheitsbilder. Wir konnten nun feststellen (Tabelle 3), daß die Zahl der negativen

Tabelle 3

	Hämagglutination Hämolyse	H- und O-Agglutination (Typhus)	H- und O-Agglutination (Para B)
Tuberkulosen			
I. Geimpfte			
Insges. neg. Reaktion	27 (220) = 12,2%	30 (220) = 12,7%	157 (220) = 71,3%
davon wenig aktiv .	11 (50) = 22%	18 (50) = 36%	43 (50) = 86%
aktive	16 (140) = 11,4%	10 (140) = 7,1%	96 (140) = 68%
hochaktive . . .	0 (30) = 0%	2 (30) = 6,6%	18 (30) = 60%
II. Nichtgeimpfte			
Insges. neg. Reaktion	45 (192) = 23,4%	125 (192) = 64,5%	175 (192) = 91%
davon wenig aktiv .	20 (26) = 76,9%	26, (26) = 100%	26 (26) = 100%
aktiv	18 (118) = 15,2%	69 (118) = 58,4%	105 (118) = 80,3%
hochaktive . . .	7 (48) = 14,5%	30 (48) = 62,7%	44 (48) = 91,6%
Nichttuberkulosen			
I. Geimpfte			
pos. Reaktion	16 (61) = 26,2%	31 (61) = 50,8%	12 (61) = 19,7%
II. Nichtgeimpfte			
pos. Reaktion	7 (59) = 11,8%	3 (59) = 5%	1 (59) = 1,7%
Erkrankungen der TPE-Gruppe			
Pos. Reaktion:			
Bacillenträger	0 (14)		
Para B-Erkrankungen	14 (33) = 51,5%		
Ty-Erkrankungen . .	16 (18) = 88,8%		

Ausfälle der Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion mit 27 von 220 = 12,12% bei den gegen Typhus geimpften Tuberkulosekranken niedriger liegt als bei den nichtgeimpften, bei denen wir 45 von 192 = 23,4% negative Resultate sahen. Die höhere Quote positiver Ausfälle der Reaktion bei den geimpften Individuen war in erster Linie durch die Hämagglutinationsreaktion bedingt, die zu 88,8% positiv ausfiel, gegenüber den Nichtgeimpften mit 72,6%. Die Zahl der negativen H- und O-Agglutinationen für Bact. typhi lag mit 30 von 220 Geimpften = 12,7% in gleicher Höhe wie das Ergebnis der Middlebrook-Dubos-Reaktion dieser Patientengruppe (12,2%). Es handelt sich vorwiegend um positive H-Agglutinationen. Keine Übereinstimmung ergibt sich für die Zahl der H- und O-Agglutinationen für Bact. paratyphi. Nach Untersuchungen von HABS ist bekanntlich die Agglutinationsfähigkeit von Seren geimpfter Probanden für die einzelnen Antigene der Paratyphusgruppe wesentlich geringer, wie auch aus unseren Ergebnissen hervorgeht.

Die Aufteilung in wenig aktive, aktive und hochaktive Tuberkulosen war nun dahingehend verschoben, daß bei den geimpften Tuberkulosekranken insbesondere die Zahl der wenig aktiven und hochaktiven Fälle gegenüber den nichtgeimpften im Bereich der negativen Serie der Middlebrook-Dubos-Reaktion Besonderheiten aufwies. Die Serumproben der Geimpften mit hochaktiven Tuberkulosen zeigten in keinem Fall eine negative Reaktion der Hämolyse-Hämagglutinations-Reaktion gegenüber 7 von 48 negativen Ausfällen bei den Nichtgeimpften. Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß moribunde Fälle in der Tabelle nicht erfaßt sind. Die wenig aktiven Formen der Tuberkulose mit negativem Ausfall der Reaktion waren dagegen mit 20 von 26 bei den Nicht-

geimpften besonders stark vertreten, gegenüber 11 von 50 Geimpfter. Bei Kontrolle der H- und O-Agglutinationen für Bact. typhi zeigten nun die Seren geimpfter Tuberkulosekranker mit hochaktiven und aktiven Tuberkulosen ebenfalls höhere Agglutinationstiter als die wenig aktiven. Bei 220 Serumbestimmungen dieser Patientengruppe entfielen von 30 negativen Agglutinationen auf wenig aktive Formen der Tuberkulose 18 von 50 = 36%, auf aktive Formen 10 von 40 = 37,1% und auf hochaktive Formen 2 von 30 = 6,6%. Für die heterologen Agglutinationen nichtgeimpfter Tuberkulöser ist eine Abhängigkeit vom Aktivitätsgrad der Tuberkulose ebenfalls angedeutet. Während für die Gruppe der wenig aktiven Tuberkulosen in keinem Fall eine positive H- oder O-Agglutination für Bact. typhi gesehen wurde, zeigte sich bei der Gruppe der aktiven und hochaktiven Tuberkuloseformen in über der Hälfte der Fälle ein positives Agglutinationsergebnis. Dagegen ist wiederum bei der kleinen Zahl positiver Agglutinationen von Bact. paratyphi keine Übereinstimmung mit den einzelnen Aktivitätsstufen zu erkennen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß bei aktiven spezifischen Lungenprozessen sowohl die Titerwerte der Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion, als auch die H- und O-Agglutinationen für Typhus ansteigen. Während bei dieser Gruppe der Geimpften die Zahl der positiven Hämagglutinationen gegenüber den Nichtgeimpften überwiegen, ist die große Ausbeute positiver Typhusagglutinationen auf eine unspezifische Erhöhung der H-Agglutination zurückzuführen, die ja bei den Geimpften bekannt ist. Hierbei ist noch bemerkenswert, daß die H-Agglutinationen bei diesen Tuberkulosekranken signifikanter in Erscheinung treten (bis 1 : 3200 ±) als bei einer Gruppe geimpfter, nicht an Tuberkulose erkrankter Patienten, bei denen die höchsten H-Titer mit 1 : 800 ± beobachtet wurden. Bei dieser letzten Gruppe war die Zahl der Typhusagglutinationen mit 31 von 61 Seren = 50,8% bedeutend niedriger gelegen als bei der entsprechenden Vergleichsgruppe Tuberkulosekranker, die 190 von 220 positive Agglutinationen erkennen ließen. Es kommt dabei wiederum das ausgeprägte Agglutinationsvermögen gegen Bact. typhi von Seren tuberkulöser Patienten gegenüber Seren nicht an Tuberkulose erkrankter Individuen zur Geltung. Es zeigt sich außerdem, daß nach Impfung (gegen Typhus, Paratyphus) bei vermehrtem Auftreten von H-Agglutinationen gleichzeitig die Zahl der positiven Hämagglutinationsreaktionen zunimmt, während eine kräftige O-Agglutination zumeist fehlt. Dies trifft nicht allein zu für die Seren Tuberkulosekranker, sondern ist ebenfalls bei Vergleichsuntersuchungen mit Seren anderer Patienten festzustellen (16 positive Hämagglutinationsreaktionen bei 61 Seren geimpfter Nichttuberkulöser gegenüber 7 positiven Ausfällen von 59 Seren Nichtgeimpfter). Es ergaben sich in der Gruppe der Nichttuberkulosen nur positive Hämagglutinationsreaktionen als Zeichen unspezifischer Ausfälle der Middlebrook-Dubos-Reaktion. Typhus-Paratyphuserkrankungen waren nun durch eine besonders hohe Quote positiver Ausfälle der Hämagglutinationsreaktion gekennzeichnet. Von 18 Typhuskranken ließen 16 im Serum einen positiven Agglutinationstiter erkennen, der in einem Falle sogar bis 32 ± positiv ausfiel. Die Hämolysetiter erreichten höchstens einen Wert von 4 +. Außerdem waren von 33 Seren Paratyphuskranker 14 ebenfalls in der Middlebrook-Dubos-Reaktion positiv (Tabelle 4), während 14 Bacillenträger einen negativen Ausfall der Reaktion aufwiesen, ein Hinweis, daß die Agglutinabilität

Tabelle 4. *Erkrankungen der Typhus-Paratyphusgruppe*
+ Typhus, × Paratyphus, ○ Bacillenträger

GT spezial	Hämagglutination (Verdünnungsreihe)															
Lyse	0	4±	4+	8±	8+	16±	16+	32±	32+	64±	64+	128±	128+	256±	256+	
0	○14 + 1 ×18	×	+× +× +×	+× +× +	+×× +×× +×× +	+× +	+									○14 +15 ×31
4±				×	+											+ 1 × 1
4+			+		+											+ 2
8±					×											× 1
8+																
16±																
16+																
32±																
32+																
64±																
64+																
128±																
128+																
256±																
256+																
	○14 + 1 ×18	+ 1 × 1	+ 4 × 3	+ 3 × 3	+ 6 × 7	+ 2 × 1	+ 1									○14 +18 ×33

nicht abhängig ist vom Erreger, sondern von krankheitsbedingten Agglutinationsphänomenen. Diese Hämagglutinationserscheinung bei Typhus-Paratyphus-Erkrankungen ist wahrscheinlich in Verbindung zu bringen mit dem häufigeren positiven Ausfall der Hämagglutinationsreaktion gegen Typhus-Paratyphus geimpfter Patienten im Gegensatz zu Nichtgeimpften. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß die Hämagglutinationsreaktion unspezifischen Einflüssen unterworfen ist, während dies für die Hämolyse-Reaktion nicht der Fall zu sein scheint. Titersteigerungen der Hämagglutinationsreaktion waren häufig verbunden mit solchen des H-Titers für Bact. typhi, so daß wahrscheinlich gemeinsame Ursachen beide Reaktionen beeinflussen können.

Es galt nach Ursachen zu suchen, die Titererhöhungen der Hämagglutinationsreaktion im Verlauf einer Tuberkulose herbeiführen können, wenn dieser Reaktion noch ein Wert in der Aktivitätsdiagnostik der Tuberkulose beigemessen werden soll. Insbesondere interessierte uns dabei, ob allergische Einflüsse, die nach früheren Untersuchungen eine Steigerung der H-Agglutination für Bact. typhi verursachen, in gleicher Weise die Hämagglutinationsreaktion verändern können, nachdem gleichlaufende Titererhöhungen beider Reaktionen beobachtet wurden. Wenn dies der Fall ist, mußten bei allergischen Manifestationen der Tuberkulose, die mit Hilfe von Tuberkulinprüfungen erfaßt werden können, Titersteigerungen beider Agglutinationen zu erwarten sein. Nachdem bei früheren Untersuchungen insbesondere exogene Faktoren infolge parallergischer Einflüsse Empfindlichkeitsveränderungen im tuberkulösen Organismus herbeiführen können, war die Frage naheliegend, ob sich ebenfalls in der serologischen Antikörper-Diagnostik derartige Allergiephänomene bemerkbar machen und damit sich für die Aktivitätsdiagnostik neue Gesichtspunkte ergeben.

Bei mehrmaliger Kontrolle der Hämagglutinations-Hämolysereaktion und gleichzeitiger Prüfung der H- und O-Agglutination für Bact. typhi im Verlauf der Tuberkulose beim gleichen Kranken, wurde nun einmal auf allergische Veränderungen mit Hilfe von Tuberkulinbestimmungen geachtet und weiterhin die klinischen Aktivitätszeichen (Blutsenkung, Blutbild, Röntgenbild und Elektrophoresediagramm, Serumlabilitätsproben, Leberwasserversuch (nach Wollheim) verfolgt. Diese Untersuchungen wurden bei 36 männlichen und 33 weiblichen Tuberkulosepatienten durchgeführt. Wenn kollapstherapeutische Maßnahmen erfolgt waren, registrierten wir diese. Auch Komplikationen im Verlauf der Tuberkulose wurden erfaßt. Besonderes Augenmerk wurde auf Begleiterkrankungen gerichtet, die in der Lage sind, den Verlauf der Tuberkuloseerkrankung maßgeblich zu beeinflussen. Auf Änderungen im Krankheitsverlauf sowohl im günstigen als auch im ungünstigen Sinne durch die oben genannten Einflüsse wurde geachtet.

Wie aus den Tabellen 5 und 6 hervorgeht, sahen wir im Stadium der hämatogenen Generalisation anfangs erhöhte Agglutinations- und niedrige Hämolysetiter (Nr. 3, 33 ♂ und 28, 22 ♀), eine Tatsache, die insofern überrascht, da nach früheren Untersuchungen von Horster mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion ein Nachweis von Antikörpern bei diesen Formen der Tuberkulose nicht gelang. Die Agglutinationsreaktion für Bact. typhi zeigte Titersteigerungen der H-Agglutination, eine Beobachtung, die den Untersuchungen von Hergt entspricht, der Titersteigerungen bei Miliartuberkulosen bis 1:1600 sah, so daß differentialdiagnostisch der Titer in solchen Fällen zu Fehldiagnosen Anlaß geben kann. Nach Abklingen der akuten Erscheinungen waren weiterhin die Hämagglutinationswerte erhöht bei ausgeprägter Tuberkulinempfindlichkeit, während die Hämolysewerte negativ ausfielen. In einem Fall (Nr. 2 ♂) konnte bei positivem Sputumbefund und Senkungsanstieg ebenfalls ein Anstieg der Hämolysereaktion gesehen werden. Negative bzw. niedrige Titer der Hämagglutinations-Hämolysereaktion zeigten sich im Anschluß an größere Hämoptoen bei einschmelzenden Tuberkulosen (Nr. 5, 26, 33 ♂, 8 ♀) im Sinne einer massiven Antigeneinschwemmung durch Aspirationsaussaat. Im Elektrophoresediagramm fanden sich niedrige Albuminwerte, in der Globulinfraktion deutliche Erhöhung der α-Fraktion, besonders von α_2 (Zunahme bis 100%) und z. T. β oder γ. Bei späteren Serumkontrollen ergab sich eine Reaktionsform mit Anstieg sowohl des Hämagglutinations- als auch des Hämolysetiters. Bei Patient Nr. 20 ♂ handelte es sich um eine uns bereits seit 3 Jahren bekannte Tuberkulose mit Lungenblutungen vorwiegend im Herbst und Frühjahr. Der Anstieg der H-Agglutination ließ sich häufig gleichlaufend mit Titersteigerungen der Hämagglutination im Verlauf der Tuberkulose beim gleichen Patienten verfolgen, so daß beiden Agglutinationen ein gemeinsames Aktivphänomen zukam, das, wie wir später noch genauer zeigen können, vorwiegend allergischen Einflüssen unterworfen ist. Der positive Ausfall der Hämolysereaktion ist demgegenüber meist Ausdruck einer Aktivität mit den typischen spezifischen caseösen Gewebsveränderungen, wie wir bei exsudativen, zum Teil pneumonischen Formen der Tuberkulose sehen konnten (Nr. 1, 14 ♀, 21, 31 ♂). Bei starker Zunahme von α-, besonders α_2-, und Anstieg von γ-, seltener β-Globulin, bei Verminderung des Albumins im Elektrophoresediagramm sind diese Tuberkulosen gekennzeichnet durch deutliche Senkungsbeschleunigung und

Tabelle 5. *Kontrolle der Seroreaktionen bei verschiedenen Manifestationsarten der Tbc (Männer)*

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi H-Aggl.	Bact. typhi et paratyphi O-Aggl.	GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
1. B. F., 56 Jahre	Offene prod.-cirrh.-kav. Obergeschoßtbc. beiders., Ulcus duodeni		26/47	8+	32±	1600+	Ø	0,1		1940	17. 3.
				16+	32+	3200±	100+				23. 3.
						50+	100+				
			20/36	8+	32±	800+	400+	0,1			19. 5.
2. B. O. 31 Jahre	Miliartbc.		34/89	4+	8±	200±	200±		Alb. 32,1	1943	24. 6.
						200±	200±		Glob. 8,6		
				4+	8±	200±	200±		13,7		22. 7.
									14,1		
			44/84	16±	32±	400±	200±	0,01	31,5		15. 8.
3. B. G., 32 Jahre	Meningitis tbc. Nierentbc.		10/24	64±	8+	200±	200±	0,01	Alb. 45,5	1944	12. 11. 1953
									Glob. 4,7		
			31/70	16+	Ø	400±	400±		20,7		15. 3.
						100+	100+		12,1		
									15,9		
			8/24	16+	Ø	200+	200±	0,01	Alb. 62,7		22. 4.
						100±	100±		Glob. 3,9		
		wesentlich gebessert	4/8	64±	Ø	1600±	100±	0,01	5,4		1. 10.
						100±	Ø		9,5		
									29,5		
4. G. A., 50 Jahre	Doppels. prod.-cirrh. Obergeschoßtbc., Silikose I—II		7/22	4±	Ø	400+	Ø	1,0		1942	25. 6.
				Ø	Ø	100±					22. 7.
5. G. A., 33 Jahre	Rechtsseitiges eingeschmolzenes Frühinfiltrat, Hämoptoe	Pneuanlage	22/50	Ø	Ø	400±	100+		Alb. 40,1	1946	23. 3.
						50±	Ø		Glob. 4,5		
									15,9		
			20/36	4±	4+	800±	100+	0,01	13,8		12. 4.
									25,7		
				8+	Ø	1600±	200±	0,001	Alb. 45,0		20, 4.
						Ø	100±		Glob. 3,1		
									6,2		
			4/8	32+	Ø	1600±	200+		11,9		10. 5.
						Ø	100+		34,7		

6.	Produ.-exs. Ober-		40/75	0	1 ±	200 ±	0			1917	19. 5.
H. J., 68 Jahre	geschoßtbc. li. mit Kavernisierung, Magenulcus		45/84	4 ± 16 ±	4 + 8 +	200 + 800 +	ø ø	0,1			25. 6. 22. 8.
7. K. H., 25 Jahre	Eingeschmolzenes Frühinfiltrat links	Pneuanlage	28/55 10/20	32 + 128 + 64 ±	ø 8 + ø	200 ± 400 ± 200 ±	50 + 200 ± ø			1945	13. 5. 5. 8. 29. 10.
8. J. W., 28 Jahre	Starrer Pneu li. mit Rekavernisierung u. innerer Fistel m. Empyem	Plastik links	27/44 33/67	16 + 8 + 16 ± 16 +	ø ø 8 ± ø	ø 100 + 50 ± 200 + 200 +	ø ø ø ø		Alb. 41,8 Glob. 8,7 13,0 12,0 24,0 Alb. 59,7 Glob. 6,3 9,6 9,1 15,2	1918	10. 11. 17. 12. 1953 5. 9. 29. 10.
9. K. P., 30 Jahre	Doppels. kav. Obergeschoßtbc. prod.-cirrh., Diabetes mell.	Pneumolysenfistel	32/55 84/98	64 ± 32 + 16 +	64 ± 32 + 32 ±	400 ± 200 + 200 ±	100 ± 50 + ø		Alb. 40,4 Glob. 5,8 15,4 13,3 27,1	1943	7. 10. 1953 5. 8. 29. 10.
10. L. J., 47 Jahre	Seropneu li. bei alter Obergerschoßtbc.	Spontanpneu	11/30 10/42	ø 8 + 4 +	ø 4 ± ø	800 ± 800 + 400 ±	ø 50 + ø	10,0 1,0	Alb. 42,3 Glob. 7,4 12,7 15,0 22,6	1942	29. 3. 22. 7. 15. 8.
11. L. E., 55 Jahre	Infiltrative Oberfeldtbc. li. m. Streuinfiltration, asthmoide Emphysembronchitis		100/116 60/106	ø 16 +	ø 32 +	800 ± 1600 ±	ø 100 ±	0,1 0,01	Alb. 52,9 Glob. 6,6 14,6 12,5 13,2	1944	19. 5. 22. 7.
12. M. A., 38 Jahre	Doppels. exs.-prod.-kav. Lungentbc.		74/105	ø ø	8 + 16 +	ø ø	ø ø	0,1 0,1		ø	3. 5. 19. 5.
13. S. W., 59 Jahre	Doppels. prod.-exs. Lungentbc. m. Kavernisierung, Magenulcus		55/93 82/114 84/116	128 ± 128 ± 32 ±	64 ± 8 ± 8 ±	3200 ± 1600 ± 800 ±	400 ± 200 ± 200 +	0,1 0,1	Alb. 30,1 Glob. 9,7 14,8 20,2 25,1	1939	17. 3. 19. 5. 12. 6.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi H.-Agg.	Bact. typhi et paratyphi O-Aggl.	GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
14.			90/125	32 ±	Ø	100 +	50 +	0,01	Alb. 36,3 Glob. 6,1 13,9 18,3 25,5	1918	21. 9.
M. H., 59 Jahre	Frisches Oberfeldinfiltrat li. u. spez. Gastroenteritis	Pneuanlage	9/20	64 +	Ø	400 +	100 +				29. 10.
				16 +	Ø	200 ±	Ø	1,0	Alb. 59,7 Glob. 3,8 6,6 13,2 16,3		19. 11.
15.			98/127	Ø	16 ±	Ø	Ø	0,1	Alb. 35,4 Glob. 8,9 15,1 13,6 27,0	Ø	2. 7.
W. W., 41 Jahre	Prod.-exs.-kav. doppels. Lungentbc., Lebercirrhose		53/102	256 +	64 +	200 ±	Ø		Alb. 33,8 Glob. 6,4 14,4 14,0 30,6		22. 7.
16.			3/8	32 +	Ø	800 ±	100 ±	0,01	Alb. 30,2 Glob. 7,8 13,1 15,2 33,5	1942	2. 7.
W. A., 68 Jahre	Prod.-cirrh. Obergeschoßtbc., Asthma bronchiale			8 +	Ø	400 +	100 ±				22. 7.
17.	Ausgedehnte doppels. prod.-kav. Lungentbc.	Rückbildung	84/104	16 +	4 +	100 ±	Ø	Ø		Ø	17. 12. 1953
S. I., 49 Jahre			43/68	16 +	Ø	Ø	Ø				12. 2.
18.			4/18	8 +	0	400 ± 100 +	100 + Ø		Alb. 49,8 Glob. 7,8 13,3 12,6 16,7	1944	25. 9.
B. A., 43 Jahre	Tuberkulom re. Oberfeld										

			2/6	8 +	Ø	400 + 50 +	100 ± Ø		Alb. 47,7 Glob. 7,5 11,8 13,9 19,0			29. 10.
19.			93/103	4 +	8 ±	800 ±	Ø	0,1	Alb. 28,5 Glob. 7,3 12,6		1917	5. 7.
Z. I., 68 Jahre	Ausgedehnte doppels. prod.-kav. Lungentbc., Asthma bronch.		42/80	4 +	4 +	400 +	100 +		9,1 42,3			21. 9.
			24/48	16 +	Ø	1600 ±	100 +	0,001	Alb. 36,2 Glob. 3,4 7,9 15,2 37,3			20. 10.
20.			92/116	64 ⊣	Ø	800 + 200 +	100 + 200 ⊣		Alb. 25,7 Glob. 10,2 15,2		1939	19. 5.
S. E. 47 Jahre	Ausgedehnt doppels. kav. Lungentbc., Hämoptoe		137/147	32 ±	Ø	400 ⊣ 50 ±	100 ± 50 ±		17,3 33,6			25. 9.
			118/122	32 +	8 +	200 ±	Ø		Alb. 30,6 Glob. 5,5 10,2 11,1 42,4			29. 10.
21. R. E., 63 Jahre	Rechtss. kav. Obergeschoßtbc., Augentbc., Bronchustbc.		44/82 26/50	16 ± 32 ±	32 ± 32 ⊣	Ø 100 +	Ø Ø	0,01			1917	1. 10. 28. 10.
22. D. F., 27 Jahre	Doppels. Lungentbc. unter Doppelpneu		14/31	128 + 32 +	Ø 8 ⊣	800 ⊥ 400 ±	50 + 50 ±	0,01			1944	29. 9. 1. 10. 1953
23. K. J., 22 Jahre	Käsig pneum. Obergeschoßtbc. re.		42/60	Ø	128 ±	100 + 200 +	Ø 50 +				1945	28. 8.
			14,40	32 +	128 ⊣	400 ± 200 ⊥	Ø 50 ±	0,01				10. 10. 1953
24. W. V., 60 Jahre	Prod.-cirrh. doppels. Lungentbc., Stumpfgastritis		76/100	16 +	8 ±	Ø	Ø	0,1	Alb. 47,3 Glob. 4,1		Ø	8. 10. 1953
			36/61	16 +	Ø	Ø	Ø		16,8 13,5			22. 4.
			24/42	32 ±	Ø	Ø	Ø	1,0	18,1			24. 5.

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi		GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
						H-Aggl.	O-Aggl.				
25.			7/14	Ø	Ø	Ø	Ø		Alb. 53,5	1945	22. 4.
S. M., 64 Jahre	Prod.-cirrh. Obergeschoßtbc. re.			Ø	Ø	50 ±	Ø		Glob. 2,4 10,9 12,2 20,7		4. 5.
26.			30/64	4 ±	Ø	200 ±	100 +		Alb. 43,0	1945	17. 3.
B. P., 20 Jahre	Hämoptoe bei frischer exs. Lungentbc. re.		15/29	8 +	4 ±	50 ± 400 + Ø	100 + 50 + 50 +		Glob. 6,0 16,0 20,0 15,0		20. 5.
27.	Linksseitig		44/86	128 +	256 +	Ø	Ø	0,1		Ø	6. 3.
R. R., 54 Jahre	kav. eingeschmolz. Oberfeldinfiltrat, Diabetes mell.	Rückbildung	20/32 8/21	16 + 4 +	32 + 32 +	Ø Ø	Ø Ø	0,1			18. 5. 4. 8. 1953
28.			28/36	16 +	32 +	1600 +	Ø	0,01	Alb. 26,6	1945	8. 10. 1953
G. K., 32 Jahre	Vorwiegend prod.-exs. Obergeschoßtbc. re. mit Einschmelzung		31/74	4 ±	32 ±	800 +	Ø	1,0	Glob. 7,7 16,2 13,6 35,9		15. 7.
29.			37/75	32 +	Ø	400 ±	Ø	0,001	Alb. 41,2	1944	15. 3.
G. A., 44 Jahre	Pleuritis exsudativa specifica		30/50	64 ±	Ø	800 +	100 +		Glob. 6,5 10,1 11,9 30,4		15. 4.
30.	Ausgedehnte		72/92	4 ±	Ø	100 +	Ø	0,1		1945	22. 3.
R. A., 32 Jahre	doppels. prod.-exs. Lungentbc.		50/84 44/69	Ø Ø	Ø Ø	200 + Ø	Ø Ø	0,1			4. 5. 18. 6.
31.			17/35	64 ±	128 ±	100 +	100 +		Alb. 37,6	1942	26. 6.
N. F., 47 Jahre	Ausgedehnt doppels. exs. Lungentbc.		22/40	64 +	64 ±	200 +	100 ±		Glob. 7,9 15,4 19,3 19,7		15. 7.

32.			5/19	Ø	Ø	50 ±	Ø	1,0	Alb. 46,8	1949	8. 4.
						100 +	50 +		Glob. 6,1		
C. H.,	Ältere rechtss. cirrh. Spitzentbc.,								9,5		
42 Jahre	m. älterer Kaverne		4/12	4 ±	Ø	100 ±	Ø		15,7		3. 5.
						100 ±	Ø		21,2		
33.			35/72	Ø	Ø	1600 ±	Ø		Alb. 41,2	1939	4. 4.
	Offene prod.-cirrh.-kav.								Glob. 7,4		
B. Th.,	Obergeschoßtbc. re.		32/54	16 ±	8 ±	1600 ±	Ø		17,5		20. 5.
59 Jahre	Hämoptoe								20,0		
									16,0		
34.			34/2	16 +	16 +	400 ±	Ø	0,1	Alb. 41,4	1946	30. 4.
	Ältere kav. Oberfeld-								Glob. 9,8		
M. G.,	tbc. mit frischer		24/36	16 ±	4 +	200 ±	Ø		11,9		24. 6.
40 Jahre	infiltrativer Streuung								13,8		
				8 +	Ø	200 ±	Ø	0,1	22,9		22. 7.
35.			42/76	4 +	32 ±	400 ±	100 ±	0,1	Alb. 56,5	1946	5. 8.
									Glob. 7,7		
M. G.,	Hiluskaverne re.,	Rückbildung	10/22	4 +	Ø	200 ±	100 ±	1,0	8,4		1. 10.
37 Jahre	Kehlkopftbc.								9,8		
									17,6		
36.			35/70	32 ±	Ø	Ø	Ø			Ø	20. 4.
M. S.,	Miliartbc.	Rückbildung	15/30	16 +	Ø	Ø	Ø	0,01			2. 7.
19 Jahre											

GT = Liebermeister-Reizschwellenbestimmung nach Tuberkulineinheiten mit gereinigtem Tuberkulin.

H- und O-Aggl. = Die obere Zahl gibt die Agglutinationen für Bact. typhi wieder. Bei positivem Ausfall der H.- und O-Agglutination für Bact. paratyphi wird der Wert daruntergesetzt.

Elektrophorese: Im Anschluß an den Albuminwert werden die einzelnen Globulinfraktionen α_1, α_2, β und γ daruntergesetzt.

Tabelle 6. *Kontrolle der Seroreaktionen bei verschiedenen Manifestationsarten der Tbc (Frauen)*

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi		GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
						H-Aggl.	O-Aggl.				
1.			66/99	32 +	256 +	Ø	Ø		Alb. 34,8	Ø	12. 4.
A. A., 25 Jahre	Käsige Pneumonie re. Oberlappen		60/85	32 ±	256 ±	Ø	Ø		Glob. 11,0 18,4 17,4 18,2		20. 4.
2.			41/83	128 +	32 +	800 ±	200 +	0,01	Alb. 41,6	1945	28. 1.
	Ausgedehnte doppels.		37/80	8 +	32 ±	200 +	200 +	0,1	Glob. 4,1		15. 3.
B. J.,	kav. Lungentbc.,					50 ±	200 ±		14,2		
25 Jahre	asthmoide Bronchitis		56/81	16 +	32 +	200 ±	100 ±	0,1	11,6		20. 5.
						50 ±	50 ±		24,4		
3.			16/33	16 +	Ø	Ø	Ø	1,0	Alb. 37,8	Ø	20. 5.
	Vorwiegend prod.-cirrh.								Glob. 5,6		
D. Fr.,	offene Obergeschoßtbc.,		12/23	8 +	32 ±	200 ±	100 +	1,0	11,4		25. 6.
65 Jahre	Lebercirrhose								12,3		
			20/54	16 ±	32 ±	200 +	Ø	0,1	32,2		2. 7.
4.			28/49	4 ±	4 +	100 ±	Ø	1,0	Alb. 40,7	Ø	2. 7.
									Glob. 5,4		
									10,1		
				4 ±	8 +	100 +	Ø		14,6		15. 7.
H. K.,	Prod.-cirrh. Spitzentbc.,								29,1		
48 Jahre	beiderseits Cholangitis								Alb. 52,5		
			52/82	16 +	Ø	200 +	Ø	0,1	Glob. 5,9		21. 9.
									8,0		
		Rückbildung	20/46	4 +	Ø	50 +	Ø	1,0	10,5		1. 10.
									23,1		
5.			15/25	32 +	Ø	Ø	Ø	0,01	Alb. 43,2	Ø	10. 11.
									Glob. 4,1		1953
K. J.,	Meningitis tbc.		19/21	8 +	Ø	Ø	Ø	0,01	9,5		13. 5.
17 Jahre	in Rückbildung								14,3		
									30,5		
6.			32/67	32 +	16 +	100 +	Ø	0,01	Alb. 37,5	Ø	29. 3.
	Doppels. prod.-cirrh.								Glob. 9,9		
K. M.,	Obergeschoßtbc.,		22/42	64 +	4 ±	400 ±	Ø		13,7		22. 7.
48 Jahre	fak. off. Magenulcus								14,1		
									25,0		

			15/28	16+	Ø	100+	Ø	0,1	Alb. 38,9 Glob. 4,2		20. 9.
			20/41	16+	Ø	100±	Ø	0,1	11,5 16,5		29. 10.
		Rückbildung	10/26	4+	Ø	Ø	Ø		28,6		19. 11.
7.			61/91	8±	Ø	Ø	Ø	0,1	Alb. 45,0 Glob. 7,9	Ø	13. 5.
			50/80	4±	32+	Ø	Ø		9,7 12,6 24,9		24. 6.
S. E., 32 Jahre	Fak. off. vorw. linkss. exs.-kav. Obergeschoßtbc.	Pneuanlage	15/39	4+	Ø	Ø	Ø	0,01	Alb. 52,7 Glob. 3,6 9,7 10,4 23,8		15. 7.
8.			24/56	Ø	Ø	100+	Ø			1946	28. 3.
S. H., 25 Jahre	Rekavernisation, Infiltrat li., Hämoptoe	Pneuanlage	17/39	Ø	Ø	400±	Ø	0,1			12. 4.
			12/33	8+	Ø	800±	Ø				25. 6.
			4/6	4+	Ø	200+	Ø	0,1			20. 9.
9.			5/12	4+	Ø	200±	50±		Alb. 49,8 Glob. 4,9	1946	23. 3.
			15/30	16±	8+	200+	200±		9,0 12,8		5. 8.
S. C., 31 Jahre	Blähkaverne, li. Oberfeld unter Pneu		8/22	4±	Ø	200±	100±	1,0	24,0 Alb. 41,2 Glob. 7,8		25. 9.
			10/22	4+	Ø	200±	Ø		10,7 12,7 27,4		29. 10.
10.			25/39	4±	8+	Ø	Ø	1,0	Alb. 26,0 Glob. 4,5	1946	2. 7.
			32/54	16+	4±	Ø	100+	0,01	14,4 18,2 36,9		5. 8.
S. H., 47 Jahre	Mittelfeldkaverne re., Asthma bronchiale		15/28	64±	Ø	400±	Ø		Alb. 44,7 Glob. 7,0 9,6		21. 9.
				32+	Ø	400±	Ø	0,1	12,5 26,1		1. 10.

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi H-Aggl.	Bact. typhi et paratyphi O-Aggl.	GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
11. S. A., 42 Jahre	Vorwiegend linkss. infiltr. kav. Obergeschoßtbc., Rheumatismus		44/77	8 ±	16 ±	Ø	Ø	0,1	Alb. 35,2 Glob. 6,6	Ø	25. 7.
			28/50	4 ±	Ø	Ø	Ø		14,5 14,1		5. 8.
			15/45	32 ±	Ø	100 ±	Ø	0,01	29,5 Alb. 39,3 Glob. 6,7		25. 9.
			13/55	32 ±	Ø	100 +	Ø		9,6 12,1 32,3		29. 10.
12. K. M., 26 Jahre	Kav. Obergeschoß-tbc. bds., re. exsudativ		74/116	4 +	Ø	400 +	50 ±			1947	12. 7.
			34/68	16 +	Ø	400 ±	100 +	0,1			2. 8.
13. W. A., 73 Jahre	Ausgedehnt doppels. prod.-exs. Lungentbc.		78/120	4 +	Ø	Ø	Ø			Ø	15. 11. 1953
			42/80	Ø	4 +	Ø	Ø				22. 4.
			55/82	Ø	Ø	Ø	Ø				19. 5.
14. L. R., 17 Jahre	Pneumonische Infiltration re. Oberfeld mit Einschmelzung, Paratyphus	Pneuanlage	16/37	4 +	8 +	200 +	400 ±		Alb. 36,4 Glob. 6,5		3. 12. 1953
			25/51	8 +	4 +			0,1	14,7 13,8		28. 1.
			12/34	32 +	Ø	800 + 1600 ±	800 ± 200 +	0,01	28,1		4. 3.
15. N. K., 32 Jahre	Vorwiegend linkss. kav. Lungentbc.		42/76	256 +	256 +	Ø	Ø	0,01	Alb. 39,8 Glob. 7,2 15,6	Ø	12. 10.
			49/84	64 ±	64 ±	Ø	Ø		14,7 22,4 Alb. 37,7 Glob. 6,2		17. 12. 1953
			23/46	128 +	128 +	Ø	Ø	0,01	10,3 17,6 28,0		20. 5.

16.			12/34	64 +	Ø	Ø	Ø	1,0	Alb. 40,3	Ø	15. 11.
									Glob. 6,3		1953
R. J., 18 Jahre	Hilusnahe Kaverne links	Pneuanlage	10/21	128 ±	Ø	Ø	Ø	0,1	10,5 11,3 25,0		7. 1.
17. R. M., 18 Jahre	Eingeschmolzenes Tuberkulom li. Oberfeld. Diabetische Nephrosklerose		85/121	Ø	Ø	Ø	Ø			Ø	8. 8. 1953
			54/105	16 ±	Ø	Ø	Ø	0,1			5. 8.
			92/102	8 +	Ø	Ø	Ø				1. 10.
18. T. E., 28 Jahre	Doppels. prod.-cirrh. Spitzentbc., Kehlkopftbc.	Rückbildung	34/63	64 ±	128 ±	400 ±	100 +	0,1		Ø	20. 4.
			24/36	16 +	8 ±	200 +	100 ±				19. 5.
			13/32	16 +	Ø	100 ±	100 +	1,0			25. 6.
19. T. I., 56 Jahre	Vorwiegend cirrh. Obergeschoßtbc. li., Asthma bronchiale		64/98	4 +	16 ±	50 +	Ø	0,1	Alb. 42,6 Glob. 6,2	Ø	25. 6.
			27/52	8 +	4 +	100 +	Ø		9,2		5. 8.
									13,7		
			25/45	16 +	Ø	100 ±	Ø	0,01	28,3		7. 9.
20. U. F., 63 Jahre	Eingeschmolzenes Oberfeldinfiltrat re., Diabetes mell.		17/38	16 +	256 +	Ø	Ø	0,1	Alb. 24,4 Glob. 5,9	Ø	15. 10. 1953
									10,2		
			32/63	16 +	256 +	Ø	Ø		17,1 22,6		17. 3.
			60/70	4 +	256 +	Ø	Ø				7. 7.
			43/82	32 ±	128 +	Ø	Ø	1,0			22. 7.
			55/84	16 ±	256 ±	Ø	Ø	0,1			1. 10.
21. Z. A., 20 Jahre	Vorwiegend linkss. prod.-cirrh.-kav. Obergeschoßtbc., Diabetes mell.		65/100	256 ±	126 ±	Ø	Ø	0,1		Ø	3. 3.
			52/76	64 +	64 +	Ø	Ø	0,1			1. 10. 1953
22. Z. H., 64 Jahre	Meningitis tbc. bei Miliartbc.	wesentlich gebessert	10/22	64 +	16 +	Ø	Ø	0,1		Ø	4. 11.
			14/33	16 +	Ø	Ø	Ø				18. 12. 1953
			10/26	8 +	Ø	Ø	Ø	1,0			5. 3.
23. B. H., 23 Jahre	Linkss. exs.-kav. Lungentbc., Diabetes mell.		103/128	8 +	64 +	Ø	Ø	0,01	Alb. 35,9 Glob. 6,7	Ø	25. 6.
									15,3		
									11,8		
			8/25	8 +	16 +	Ø	Ø	0,1	28,4		21. 9.
									Alb. 44,6		
									Glob. 5,7		
		Rückbildung	5/14	4 +	Ø	Ø	Ø		12,2		19. 10.
									11,4		
									25,0		

Tabelle 6 (Fortsetzung)

Nr.	Erkrankung	Klinische Änderung	BSG	Häm.-Aggl.	Lyse	Bact. typhi et paratyphi H-Aggl.	Bact. typhi et paratyphi O-Aggl.	GT	Elektrophorese	Impfung gegen Typhus	Datum 1954
24.			22/55	8 ±	Ø	Ø	Ø	1,0	Alb. 37,9	Para-	25. 9.
H. M., 64 Jahre	Prod.-cirrh. doppels. Obergeschoßtbc.		40/74	32 +	Ø	200 ±	200 ±		Glob. 7,7	typhus	
						100 +	Ø	1,0	11,8	1947	29. 10.
						400 ±	200 ±		12,9		
									29,7		
25. H. K., 22 Jahre	rechtsseitiges infraclaviculares Infiltrat, Halsdrüsentbc.		16/38	8 +	Ø	100 ±	Ø	0,1		Ø	18. 1.
			12/22	4 +	Ø	50 +	Ø				12. 2.
26.			21/51	16 +	16 +	800 +	Ø	0,01	Alb. 49,7	1945	16. 7.
R. H., 16 Jahre	Doppels. prod.-cirrh. Obergeschoßtbc., Diabetes mell.			16 ±	4 ±	800 ±	Ø		Glob. 5,5	Ty.-	
									13,8	Erkr.	5. 8.
									11,4		
		Rückbildung	14/28	4 +	Ø	200 +	Ø	0,1	20,2		19. 11.
27.			63/91	8 +	Ø	Ø	Ø	1,0	Alb. 25,5	Ø	15. 5.
St. M., 63 Jahre	Prod.-cirrh. Obergeschoßtbc. Zustand nach Oleothorax								Glob. 9,6		
									16,3		
				8 +	Ø	Ø	Ø	10,0	15,7		16. 6.
									32,9		
28.			4/12	4 ±	4 ±	Ø	Ø	100,0	Alb. 40,2	Ø	2. 7.
H. E., 15 Jahre	Lymphdrüsenboeck (Hilus)								Glob. 5,9		
									12,8		
				4 +	4 ±	Ø	Ø		13,0		15. 8.
									28,1		
29.				4 ±	Ø	Ø	Ø	10,0		Ø	10. 12.
B. A., 36 Jahre	Lungenboeck		28/46	8 +	Ø	Ø	Ø				17. 12. 1953
30.			84/112	4 +	Ø	200 +	Ø		Alb. 43,6	Ø	16. 2.
G. S., 67 Jahre	Prod.-cirrh. Obergeschoßtbc. li., Ulcus ventr.		68/100	Ø	Ø	200 ±	Ø	0,1	Glob. 5,6		
									10,0		25. 3.
									12,2		
									28,3		

31.	Prod.-cirrh. Lungentbc.	22/47	∅	8+	∅	∅	1,0	Alb. 41,7	∅	2. 4.
H. K., 63 Jahre	Ältere Kaverne re. Oberfeld., Diabetes mell.	14/37	∅	16 ±	∅	∅		Glob. 10,9 14,1 13,0 20,3		24. 5.
32.	Großkav. Obergeschoßtbc. li., rheumatischer Schub abgeklungen	88/100	16 ±	8+	∅	∅	0,01	Alb. 38,1 Glob. 7,3	∅	17. 2.
L. J., 28 Jahre		35/63	4 ±	32 ±	∅	∅	0,1	16,4 16,5 27,6		15. 11.
33.		27/56	∅	4+	∅	∅	0,1	Alb. 53,1 Glob. 6,9	∅	20. 1.
L. M., 28 Jahre	Frühinfiltrat re., Cholecystopathie	22/45	8+	∅	100+	∅	0,01	7,3 14,7 17,9		29. 4.

Linksverschiebung im Differentialblutbild. Die Hämolysereaktion ist hierbei in ihrem positiven Ausfall scheinbar abhängig von der jeweiligen spezifischen Antigenmenge, die durch die Bakterien bestimmte tuberkulöse Gewebsveränderungen auslöst bei Freiwerden entsprechender Reaktionskörper. Die jeweilige Titersteigerung einmal der Hämagglutinationsreaktion, zum anderen der Hämolysereaktion wird noch deutlicher bei Aktivitätswechsel in der Form, daß mit Überhandnahme der allergischen Erscheinungen häufig eine Abnahme der klinischen Aktivitätszeichen einhergeht und umgekehrt mit einem plötzlichen Emporschnellen dieser klinischen Aktivität mit Auftreten frischer spezifischer Manifestationen die allergische zusehends abnimmt. Ein interessantes Beispiel dafür ist das allergische Aktivwerden der zum Stillstand gelangten spezifischen Vorgänge während der Pneumothoraxbehandlung, in dem bis dahin nicht beobachtete hyperergische Manifestationen auftreten. Wir sahen nach 8 Pneumothoraxanlagen 6mal ein Negativwerden der Hämolysereaktion mit Anstieg des Titers der Hämagglutinationsreaktion und gleichzeitig der H-Agglutination von Typhus bei veränderter Tuberkulinempfindlichkeit (Nr. 7, 8, 14, 16, 33 ♀, 5, 7, 10 ♂). Dieser Aktivitätswechsel war verbunden mit deutlicher Erhöhung der γ-Globulinfraktion bei Normalisierung der übrigen Globulinfraktionen und Zunahme von Albumin. Nach Operationen war die Hämolysereaktion gering erhöht, wahrscheinlich ein Hinweis, daß die Aktivität für kurze Zeit aufflammt, um dann wieder zu verschwinden, während sich im Elektrophoresebild allmählich eine Normalisierung der einzelnen Fraktionen einstellt. Erhöhte Agglutinationswerte, die FORSCHBACH als Zeichen einer polyvalenten Allergie gesehen hatte, mußten nun besonders augenscheinlich sein bei Zusammentreffen allergischer Erkrankungen (Asthma und Gelenkrheumatismus) mit Tuberkulose. Hierbei werden häufig die spezifischen Manifestationszeichen unterdrückt, um nach Abklingen der allergischen Erscheinungen wieder deutlich zu werden. Wir

konnten bei Fall (Nr. 16, 19 ♂ und 10, 19 ♀) während der Asthmaanfälle ein Ansteigen des Titers für die Hämagglutinationsreaktion und ebenfalls der H-Agglutination für Typhus bei erhöhter Tuberkulinempfindlichkeit beobachten. Die Hämolysereaktion war zu dieser Zeit negativ, dagegen nach Abklingen des Asthmas wurde bei wieder hervortretender Aktivität der Tuberkulose die Hämolysereaktion positiv. Im Elektrophoresebild kam dieser Wechsel an Hand besonderer Eiweißverschiebungen nicht deutlich zur Darstellung, allerdings war bei allergischen Manifestationen eine stark ausgeprägte Erhöhung der γ-Zacke auffallend (Erhöhung bis 100%), während α- und β-Globulin nicht die Werte erreichten wie bei den vorher beschriebenen pneumonischen Tuberkulosen. Ein Antagonismus beider Krankheiten kommt auch beim Zusammentreffen von Gelenkrheumatismus und Tuberkulose zum Ausdruck. Nach ICKERT bessert sich die Tuberkulose, wenn der Gelenkrheumatismus sich verschlimmert und umgekehrt. Diese stark allergische Komponente wirkt sich beim chronischen Rheumatismus hinsichtlich Tuberkulose parallergisch auch insofern aus, daß die Tuberkulinempfindlichkeit mitunter so gesteigert wird, daß eine Differentialdiagnose zwischen beiden Erkrankungen schwierig werden kann. Auch bei Zusammentreffen dieser beiden Krankheitsbilder konnten wir einen Aktivitätswechsel an Hand der Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion verfolgen (Nr. 11, 32 ♀) bei Zunahme der γ-Fraktion im Elektrophoresebild. Es scheint ein Zusammenhang der Hämagglutinationsreaktion mit dem allergischen Reaktionsbild zu bestehen.

Sowohl der Diabetes mellitus als auch die Ulcuserkrankung gehören zu den neigungserhöhenden Faktoren, die zu einer ausgesprochenen Herabsetzung des Widerstandsvermögens beitragen können und damit in erster Linie als Folge spezifisch-tuberkulöser Veränderungen bekannt sind. Wir konnten bei tuberkulösen Diabetikern hohe Hämolysetiter bei zum Teil ebenfalls gesteigerten Hämagglutinationswerten beobachten als Zeichen einer ausgeprägten Aktivität mit den Erscheinungen spezifisch bacillärer Gewebsveränderungen (Nr. 20, 21, 23 ♀, 9, 27 ♂). Im Elektrophoresediagramm lag eine Zunahme besonders von α_2- und γ-Globulin bei Erniedrigung von Albumin vor. Die Tuberkulinreizschwellenwerte waren nicht erhöht. Bei Fall Nr. 17 ♀ handelte es sich um ein Tuberkulom und bei Nr. 31 ♀ waren die klinischen Aktivitätszeichen nicht sehr ausgeprägt, so daß damit die niedrigen Titerwerte ihre Erklärung finden. Ebenfalls bei Ulcuspatienten war das serologische Reaktionsbild meist durch eine positive Hämolysereaktion ausgezeichnet (Nr. 1, 6, 13, 24 ♂), wobei ein einheitliches Elektrophoresebild nicht festzustellen ist. Nach Abheilen des Ulcus war im Fall Nr. 6 ♀ die klinische Aktivität bei Negativwerden der Hämolysereaktion nicht mehr ausgeprägt und es kam zum Abheilen der Tuberkulose. Bei den übrigen Ulcusfällen war die Prognose der Tuberkulose weiterhin unsicher. Bei Patient Nr. 30 ♀ handelte es sich um eine produktiv-cirrhotische Obergeschoßtuberkulose ohne deutliche Aktivitätszeichen. Auch ergab sich ein ungünstiges serologisches Reaktionsbild mit positiver Hämolysereaktion bei Zusammentreffen von Lebererkrankungen und Tuberkulose (Nr. 3, 4 ♀, 15 ♂). Im Elektrophoresediagramm starke Zunahme des γ-, aber ebenfalls von α_1- und α_2-Globulin. Bei dieser Erkrankungsgruppe ist ein Zusammentreffen mit Tuberkulose für letztere prognostisch besonders ungünstig, was sich auch zum Teil in der Therapieresistenz zeigte. Während also unspezifische Titersteigerungen bei der Hämagglutinations-

reaktion auftreten können, worauf bereits Popp, Meissner u. a. hingewiesen haben, sind diese bei der Hämolysereaktion kaum zu erwarten. Wahrscheinlich handelt es sich um zwei verschiedene Antikörper (Popp). Während ein Anstieg der Hämolysereaktion, besonders bei spezifisch tuberkulösen Manifestationen, die durch die Gewebsveränderungen des Tuberkelbakteriums charakterisiert sind, auftreten, zeigen sich erhöhte Hämagglutinationstiter vorwiegend bei hyperergischen Manifestationen zusammen mit Titersteigerungen der H-Agglutination von Bact. typhi. Für die Beurteilung der Aktivität bei Tuberkulose ergeben sich damit zwei verschiedenartige Aktivitätsbegriffe, die einmal gebunden sind an das spezifische Antigen und andererseits charakterisiert sind durch allergische Antigen-Antikörper-Reaktionen, wobei auch unspezifische Faktoren im Sinne von Empfindlichkeitssteigerungen das tuberkulöse Krankheitsbild verändern können. Dies erklärt auch die unspezifischen Titersteigerungen der Hämagglutinationsreaktion bei polyvalenter Allergie. Die positiven Ausfälle der Hämagglutinationsreaktion bis zu Titern von 1:8 bei allergischen Erkrankungen (Asthma und Rheuma) bei gleichlaufenden Titerschwankungen der H-Agglutination weisen ebenfalls auf hyperergische Zusammenhänge mit diesem Reaktionsbild hin. Dagegen sahen wir bei der Krankheitsgruppe Nichttuberkulöser niemals eine positive Hämolysereaktion.

Diskussion

Sehr schwierig ist die Frage zu beantworten, inwieweit der Nachweis spezifischer Antikörperfunktionen im Blutserum für die Aktivität und Prognose der Tuberkulose einen Hinweis gibt. Es ist naheliegend in dem Auftreten der Antikörper einen günstigen Vorgang zu sehen, der als Abwehrmaßnahme gegenüber den eingedrungenen Tuberkelbakterien aufgefaßt werden kann.

Koss sieht beim Ablauf der Antigen-Antikörper-Reaktion, daß im Beginn der Erkrankung kein Antikörpernachweis gelingt, da es zu einer Antigeneinschwemmung kommt, die erst die Antikörperbildung in Gang setzt. Ist nun die Antikörperbildung vorhanden, so werden erst die vorhandenen Antigene abgebunden und die Antigen-Antikörper-Reaktion fällt immer noch negativ aus. Erst bei Antigenüberschuß im Blut kommt es zu positiver Serumreaktion. Wenn die Tuberkulose ausheilt, sinkt der Antikörperspiegel wieder und wird wieder negativ in gleicher Weise wie im Terminalstadium bei vermehrter Antigeneinschwemmung. Wäre die Vorstellung richtig, daß die Bildung von Antikörpern im Serum von Tuberkulösen als ein prognostisch günstiges Zeichen zu deuten sei, so müßten die Antikörperfunktionen gerade bei der schweren Krankheitsform fehlen und demgegenüber bei den günstig gelagerten Fällen häufiger auftreten. Tatsächlich ist aber das Ergebnis ein anderes. Prozentual genommen sind nach unseren Untersuchungen gerade bei den schweren Formen der Lungentuberkulose hohe Antikörpertiter im Blutserum festzustellen, während die wenig aktiven Formen der Tuberkulose in einem geringeren Prozentsatz positive Reaktionen ergeben. Die Anschauung von Nagorny besitzt eine größere Wahrscheinlichkeit, daß bisher die Frage ungeklärt ist, ob die Reaktionskörper, deren Nachweis durch die Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion möglich ist, echte Immunkörper sind. Er geht hierbei von den Anschauungen von Much aus, daß Partialantigene und Partialantikörper, von denen auch Middlebrook bei seinen Reaktionen spricht, als Erklärung für den unterschiedlichen Ausfall verschiedener Antigen-Antikörper-

Reaktionen bei demselben Serum herangezogen werden. Auch Popp glaubt, daß es sich bei der Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion um zwei verschiedene Antikörper handelt. Dafür spricht, daß wir häufig hohe Hämagglutinationstiter sahen bei Fehlen einer positiven Hämolysereaktion. Ob man eine Persistenz der Antikörper auch nach Abheilen der Erkrankung im Sinne einer aktiven Immunisierung annehmen kann, die den stattgehabten antigenen Reiz mehrere Jahre überdauern kann, wie wir es vom Gruber-Widal beim Typhus kennen, oder ob es sich hierbei um eine Reaktion bei noch im Körper vorhandenen Tuberkelbakterien handelt, auch nach klinisch festgestellter Heilung, kann nicht sicher entschieden werden. Diese Frage ergibt sich aus Beobachtungen von Bovet, der bei tuberkulinpositiven Personen ohne Nachweis einer aktiven Tuberkulose positive Hämagglutinationsreaktionen im Serum nachweisen konnte. Aus diesen Erörterungen wird die verschiedene Bewertung der Titerwerte für Antigen-Antikörper-Reaktionen bei Beurteilung der Tuberkulose verständlich, die von einzelnen Untersuchern angegeben wird, da die Deutung der humoralen Antikörperfunktionen im Ablauf der Tuberkulose noch unklar ist. Neben den agglutinierenden Antikörpern sind wahrscheinlich noch inkomplette Antikörper im Serum vorhanden, wie aus einer Steigerung der Empfindlichkeit der Middlebrook-Dubos-Reaktion durch Coombstestserum hervorgeht (Meynell). Daß es sich nun bei der Hämagglutinationsreaktion um eine direkte Antigen-Antikörperfunktion handelt, zeigt nach Belz die Hemmung der Reaktion durch Zusatz lebender Tuberkelbakterien. Die Hemmung gelingt auch durch Zusatz von Tuberkulin zu einem positiven Serum, dagegen nicht durch Hinzufügen von Trichophytin, einem tuberkulinähnlichen Antigen. Durch die Anwendung gereinigter Antigenfraktionen des Tuberkelbakteriums wurde, wie bereits früher ausgeführt, festgestellt, daß in erster Linie die Polysaccharidfraktion die sensibilisierende Wirkung der Erythrocyten bei der Middlebrook-Dubos-Reaktion herbeiführt. Doch mußte durch Verwendung proteinhaltiger Fraktionen, zu denen ebenfalls das Gereinigte Tuberkulin Hoechst zählt, das wir für unsere Untersuchungen verwendeten, auch den Eiweißkörpern eine Bedeutung bei der Reaktion zugesprochen werden. Prüfte man beispielsweise am gleichen Patienten GT und tuberkulinfreies aus Tuberkelbakterien nach Phenolverfahren von Westphal hergestelltes Polysaccharid, so findet man nach Frenske, daß die Reaktionen verschieden ausfallen und dementsprechend auf verschiedenen Antikörpern beruhen. Was die Polysaccharidfraktion klinisch bedeutet, ist noch unbekannt. Nicht uninteressant ist hierbei die Feststellung von Taketomo, der im Polysaccharidtest höhere Agglutinationstiter erzielte als nach Sensibilisierung mit einer Proteinfraktion. Letztere ergab flockige, dagegen die Polysaccharidfraktion membranöse Agglutinationen; eine Agglutinationsform wie wir sie auch bei anderen bakteriellen Polysacchariden wiederfinden. Eine weitere Schwierigkeit für die Beurteilung der Hämagglutination ergab sich durch das Auftreten unspezifischer Reaktionen, die von einer Anzahl der Untersucher für die Unzulänglichkeit der Middlebrook-Dubos-Reaktion zur Erfassung aktiver Tuberkulosen herangezogen wurden. Daß außerdem bestimmte Krankheitsbilder außer der Tuberkulose vermehrt positive Ausfälle der Hämagglutination erkennen ließen, wurde von Madson und Basset bei Leprakranken und von Brodhage und Ulstrup beim Morbus Boeck gesehen. Von den Untersuchern wurde dabei

der Versuch gemacht, Aussagen über die Ätiologie dieser Erkrankungen zu vermitteln. Wir konnten bei Typhus- und Paratyphusinfektionen einen großen Teil positiver Hämagglutinationsreaktionen beobachten; außerdem zeigte sich, daß eine vorausgegangene Impfung gegen Typhus-Paratyphus nicht ohne Einfluß auf die Hämagglutination blieb.

Unsere serologischen Ergebnisse an Typhus- und Paratyphuskranken ließ uns nach einer Deutung dieses Agglutinationsphänomens suchen. Wir haben bei der Beurteilung derartiger unspezifischer Hämagglutinationsreaktionen an die Bedeutung des sog. heterogenetischen oder heterophilen Antigens, über das Forssmann 1911 erstmals berichtete, gedacht.

Das heterogenetische Antigen, das bei Kaninchen Hämolysine und Agglutinine bei Hammelblutkörperchen erzeugen kann, ist in vielen Bakterien nachgewiesen, insbesondere auch bei Bakterien der Typhus-Paratyphusgruppe. Aus der Tatsache, daß das Forssmann-Antigen bei einer Reihe von Bakterien nachgewiesen wurde, mit deren Infektion zu rechnen ist, läßt sich nicht in Abrede stellen, daß das Auftreten des Forssmann-Antigen im normalen Menschenserum damit in Verbindung steht (Dörr). Aber auch enterale Sensibilisierungen durch die bakterielle Darmflora sind möglich.

Nach Kallos soll nun durch Vorbehandlung von Blutkörperchen mit minimalen Dosen von Forssmann-Antikörpern die Fähigkeit der Blutkörperchen zur Adsorption von Antigenen beträchtlich gesteigert werden. Damit konnten Gerstl und Mitarbeiter eine größere Ausbeute positiver Hämagglutinations-Hämolysereaktionen nach Middlebrook-Dubos bei Tuberkulosen erzielen. Die Labilität der Blutzellen als Adsorbens bei der Middlebrook-Dubos-Reaktion läßt vielleicht eine Deutung in dem Sinne zu, daß das heterogenetische Antigen die Hämagglutinations-Hämolyse-Reaktion für Tuberkulose beeinflussen kann.

Nach diesen Ausführungen, die einmal eine einheitliche Deutung spezifischer Antigen-Antikörper-Reaktionen bei der Tuberkulose vermissen lassen, zum anderen auf die Unkenntnis der Komplexität des tuberkulösen Antikörpers bei Seroreaktionen Tuberkulöser hinweisen und bei den unspezifischen Ausfällen solcher Reaktionen wird die Schwierigkeit, tuberkulöse Krankheitsgruppen in ein serologisches Schema einzugliedern, klar gekennzeichnet. Wir haben deshalb das Auftreten der Antikörper vom Standpunkt der Biologie der Tuberkulose aus betrachtet und auf besondere Zusammenhänge hingewiesen, die den Krankheitsverlauf der Tuberkulose maßgeblich beeinflussen können. Mit der Manifestation der Tuberkulose werden die allergischen Reaktionen des Organismus gegen die Leibesbestandteile der Bakterien und die direkten Gewebswirkungen der Tuberkelbakterien im gesamten Formgeschehen der Krankheit bestimmend, während die gegen die lebenden Bakterien gerichteten an sich geweblich unsichtbaren Immunitätsreaktionen gar nicht wahrgenommen werden. Für den Krankheitsverlauf der isolierten Lungentuberkulose ist dabei das Zusammentreffen von Empfindlichkeitsschwankungen und wechselnder Bacillenkonzentration maßgebend (Wurm). Die in der Lunge sich abspielenden tuberkulösen Veränderungen sind damit teils auf die spezifische Wirkung des Tuberkelbacillus, teils auf die Antigen-Antikörper-Reaktionen sich aufbauenden hyperergischen Prozesse zurückzuführen. Wenn man die krankhaften Veränderungen bei der Tuberkulose mit den hyperergischen und spezifisch bakteriellen Wirkungen erklärt, so ist es berechtigt, in allen solchen Fällen an tuberkulöse Aktivität zu denken, wo im Organismus eine auf hyperergische Reaktionen oder spezifische Schädigung durch Tuberkel-

bakterien hinweisende krankhafte Erscheinung nachweisbar ist. Zu- und Abnahme der Aktivität, Progression, Charakteränderungen des Krankheitsbildes, die an das Vorhandensein der Tuberkelbakterien gebundenen Manifestationsarten, sowie die hyperergischen Vorgänge sind die Begriffe, die eine Erklärung für den außerordentlich abwechslungsreichen Verlauf der Lungentuberkulose geben (Kiss). Es zeigte sich nun bei unseren Beobachtungen, daß bei Steigerung der allergischen Aktivität, die mit Hilfe der Tuberkulinreizschwellenbestimmungen verfolgt werden konnte, die Hämagglutinationstiter deutlich erhöht sind, wie dies bei Zusammentreffen allergischer Erkrankungen (Asthma und Gelenkrheumatismus) mit Tuberkulose zum Ausdruck kam. Auch bei hyperergischen Manifestationen im Verlauf der Tuberkulose war die Hämagglutinationsreaktion meist positiv. Forschbach hatte bereits beobachtet, daß Titererhöhungen der Hämagglutinationsreaktion bei polyvalenter Allergie auftreten. Ebenfalls sah Bovet Titersteigerungen dieser Reaktion im Gebirge gegenüber Untersuchungen im Tiefland und wollte wahrscheinlich damit klimatische Einflüsse auf parallergischer Basis andeuten. Andererseits war nach unseren Untersuchungen bei Erkrankungen, die zu einer ausgesprochenen Herabsetzung des Widerstandsvermögens des Betreffenden beitragen können (Diabetes, Ulcus ventriculi) und damit als Urheber spezifisch tuberkulöser Veränderungen bekannt sind, die Hämolysereaktion im Verlauf der Tuberkulose positiv. Hochaktive pneumonische Krankheitsbilder, die durch die Gewebswirkungen des Tuberkelbacteriums gekennzeichnet sind, ließen häufig ein Ansteigen der Titerwerte der Hämolysereaktion erkennen, so daß damit die spezifisch bakterielle Manifestationsart zum Ausdruck kam. Diese Reaktion war kaum unspezifischen Schwankungen unterworfen, wie bereits Popp beobachtet hatte. Der Unterschied der beiden Aktivitätsarten wird noch deutlicher bei Aktivitätswechsel in der Form, daß bei Überhandnahme der allergischen Erscheinungen häufig eine Abnahme der klinischen Aktivzeichen einhergeht und umgekehrt mit dem Emporschnellen der spezifischen Manifestationen die allergischen zusehends abnehmen. Dieser Aktivitätswechsel nach Pneuanlagen und bei Allergieänderungen infolge des Zusammentreffens von Asthma und Rheumatismus mit Tuberkulose wird durch Veränderungen der Hämagglutinations-Hämolysetiter dadurch angezeigt, daß bei Hervortreten der allergischen Erscheinungen die Agglutinationstiter hoch liegen, während die Hämolysereaktion meist negativ ist, dagegen bei Hervortreten frischer spezifisch bakterieller Gewebswirkungen die Hämolysereaktion ansteigt.

Wenn heute eine differentialdiagnostische Bedeutung der Middlebrook-Dubos-Reaktion von einem Großteil der Untersucher nicht abgesprochen wird, wenn die Titerwerte deutlich erhöht sind, so ist durch die beobachteten Titerschwankungen insbesondere der Hämagglutinationsreaktion immer wieder Kritik geübt worden in der Bewertung der Aktivität der Tuberkulose an Hand dieser beiden Reaktionen. Es fand sich kein allgemein gültiges Prinzip, daß Titeränderungen der Middlebrook-Dubos-Reaktion noch vor klinischem oder röntgenologischem Manifestwerden frischer Schübe als Hinweise bevorstehender Verschlechterung der Tuberkulose gelten können. Die Inaktivität, die Aktivität und die Progression der Tuberkulose wurde bei der Prüfung dieser Reaktion an Hand klinischer Daten festgelegt, ohne daß die besonderen allergischen Vorgänge im Verlauf der Tuberkulose Berücksichtigung fanden. Bei Kenntnis der großen Zahl unspezifisch par-

allergischer Einflüsse, die eine Änderung der Tuberkulose einmal im günstigen, zum anderen im ungünstigen Sinne herbeiführen können, ist gerade die Beachtung der allergischen Faktoren besonders wichtig. Sie können sowohl die spezifischen Prozesse als auch die hyperergischen Manifestationen in gleicher Weise steigern oder an die Oberfläche bringen. Das Reaktionsbild der Antigen-Antikörper-Abläufe im tuberkulösen Organismus wird dabei nach unseren Untersuchungen von Aktivitätsfaktoren bestimmt, die als spezifisch *bakterielle Aktivität*, zu deren Auslösung das Vorhandensein des Tuberkelbacteriums erforderlich ist, und als *allergische Aktivität*, die ausschließlich auf der Antigen-Antikörper-Bindung beruht und häufig von unspezifisch parallergischen Einflüssen bestimmt wird, zu bezeichnen sind.

Während das Reaktionsbild der Hämagglutinationsreaktion in erster Linie die hyperergischen Manifestationen und damit die allergische Aktivität widerspiegelt, wird durch die Hämolysereaktion die bakterielle Aktivität angezeigt. Die bakteriellen Aktivitätssymptome entsprechen im großen und ganzen jenen Aktivitätssymptomen, die wir klinisch bei Vorhandensein des Tuberkelbacteriums mit den entsprechenden spezifischen Gewebsveränderungen wiederfinden. Der allergischen Aktivität begegnen wir nun im Verlauf der tuberkulösen Erkrankung sehr häufig. Sie tritt in Erscheinung nach Streptokokken- und Staphylokokkenerkrankungen, Kieferhöhlenentzündungen und Zahnerkrankungen, anderen fokalen Prozessen und bei Zusammentreffen mit heterologen Infektionen; auch Mischinfektionen bei kavernösen Phthisen haben in gleicher Weise parallergischen Einfluß, indem die Fremdbakterien eine hohe allergische Empfindlichkeit auch gegenüber den tuberkulösen Antigenen aufrechterhalten, so daß der tuberkulöse Prozeß nicht zur Ruhe kommen kann (Grello, Hegemann, Hagel, Henke, Sylla, Nebelacker). Aber auch scheinbar banale Erkältungen nach Abkühlung oder Wetterfronten, die plötzlich zu Bakterienausscheidung bei Tuberkulose führen und unter Umständen Infiltrate, Pleuritiden und Hämoptoen hervorrufen (Schubert und Gruner, Ickert, Corelli, Neergard, Bräuning), entsprechen diesem parallergischen Phänomen. Wir konnten diese parallergische Beeinflussung beim Zusammentreffen von Typhus und Tuberkulose beobachten und dabei feststellen, daß mit Hilfe der Steigerung der allergischen Empfindlichkeit ebenfalls eine Steigerung der Abwehrkräfte verbunden sein kann. Nachdem außerdem beide Erkrankungen in ihren Antigen-Antikörper-Abläufen Beziehungen zueinander erkennen ließen, war es bemerkenswert, daß sich sowohl im Reaktionsbild der Hämagglutinationsreaktion als auch bei der H-Agglutination für Bact. typhi derartige allergische Erscheinungen durch Titererhöhungen ausdrückten. Wir sahen gleichlaufende Titersteigerungen beider Agglutinationsreaktionen, wenn allergische Manifestationszeichen bei der Tuberkulose in Erscheinung traten. Damit wird eine Beeinflussung des Antigen-Antikörper-Geschehens durch die allergische Aktivität deutlich gemacht. Die Neubildung agglutinierender Antikörper im Serum Tuberkulosekranker ist hierbei ein feiner Indicator allergischer Reaktionen im tuberkulösen Organismus. Daraus wird verständlich, daß unspezifische Einflüsse auf parallergischer Basis das Reaktionsbild der Hämagglutinationsreaktion verändern können, worauf bereits Meissner, Nagorny u. a. hingewiesen haben. Eine Übereinstimmung zwischen dem Grad der Allergie und Titeränderungen der Hämolysereaktion ist, worauf Takazawa aufmerksam

gemacht hat, nach unseren Beobachtungen nicht sicher zu ermitteln. Wir können damit die Ansicht von Popp bestätigen, daß es sich wahrscheinlich bei beiden Reaktionen um zwei verschiedene Antikörper handelt. Während die Hämolysereaktion an das spezifische Antigen, das Tuberkelbacterium, gebunden ist und damit die bakterielle Aktivität anzeigt, findet sich für die Hämagglutinationsreaktion eine Beeinflussung im Sinne spezifischer als auch unspezifischer Antigen-Antikörper-Reaktionen als Ausdruck der allergischen Aktivität.

Bei Elektrophoresestudien waren ausgeprägte Albumin-Globulinverschiebungen im Sinne einer exsudativen Phase der Tuberkulose besonders bei den Fällen zu beobachten, die durch ihre bakterielle Aktivität mit positiven Hämolysereaktionen ausgezeichnet waren. Die Albuminverminderung ging besonders auf Kosten einer starken Zunahme von α_1-, besonders α_2-Globulin, weniger von β oder γ. Bei Krankheitsbildern mit Kennzeichen der allergischen Aktivität war im Elektrophoresebild meist eine γ-Globulinvermehrung festzustellen. Es muß allerdings betont werden, daß in erster Linie das gewebliche Bild der Tuberkulose für die Beurteilung des Elektrophoresediagramms entscheidend war.

Zusammenfassung

I. Beim Zusammentreffen zweier heterologer Infektionskrankheiten (Tuberkulose und Typhus) konnten wir mit Hilfe von Tuberkulinprüfungen auf Allergiephänomene hinweisen, die eine unspezifische Steigerung spezifischer Antigen-Antikörper-Reaktionen wahrscheinlich machen. Es ließ sich zeigen, daß sich im Stadium der Hochallergie des Typhus das Schicksal des Tuberkulosekranken entscheidet. Tritt ein Aktivitätswechsel der Tuberkulose ein, so hängt es einmal von der Resistenz des Betreffenden, zum anderen von dem pathologisch-anatomischen Bild der Tuberkulose ab, welchen Verlauf das weitere Krankheitsgeschehen nimmt. Die gegenseitige Beeinflussung erschöpft sich aber nicht allein im geweblichen Zustandsbild der Lungentuberkulose, sondern ist außerdem abhängig von der Verlaufsform des Typhus. Das hämatologische Interferenzgeschehen, das Müller für das synerge oder dyserge Verhalten beider Erkrankungen verantwortlich macht, wird an Hand von eigenen hämatologischen Studien als Stimulierung des lymphocytären antikörperbildenden Apparates der chronischen Infektionskrankheit (Tuberkulose) durch die akute Zweitinfektion (Typhus) gedeutet.

II. Es ergibt sich eine Häufung unspezifischer Titererhöhungen der Agglutinationsreaktion für Bact. typhi et paratyphi im Serum geimpfter Tuberkulosekranker gegenüber Allgemeinerkrankungen. Ebenfalls sind Spontanagglutinationen derselben Bakteriengruppe bei Tuberkulosepatienten häufiger als bei anderen Kranken, die eine negative Impf- und Erkrankungsanamnese aufweisen. Diese ausgeprägte Agglutinationskraft im Serum Lungenkranker tritt wahrscheinlich deshalb bei der Lungentuberkulose so deutlich in Erscheinung, da bei dem chronischen Ablauf der Erkrankung und ihrer Beziehung zu allergischen Phänomenen das Spektrum der Antikörperbildung besonders breit ist. Dies zeigt sich ebenfalls darin, daß H-Agglutinationen für Bact. typhi bei hyperergischen Manifestationen meist erhöht sind.

III. Auf Grund der vorhergehenden Beobachtung wurden bei serologischen Studien über die Aktivität der Tuberkulose Allergiephänomene in den Mittelpunkt der Beurteilung gestellt. Wir kontrollierten die für die Tuberkulose spe-

zifische Middlebrook-Dubos-Reaktion zusammen mit H- und O-Agglutinationen der Typhus-Paratyphusgruppe im Serum Tuberkulosekranker und anderer Probanden, um dabei unspezifische Faktoren im Sinne gleichlaufender Titeränderungen beider Reaktionen zu erfassen. Es ergab sich, daß die Hämagglutinationsreaktion häufig zusammen mit der H-Agglutination für Bact. typhi bei allergischen Erscheinungen Titererhöhungen erkennen ließen bei gleichzeitig gesteigerter Tuberkulinempfindlichkeit, dagegen die Hämolysereaktion solchen Beeinflussungen nicht unterworfen war. Eine positive Hämolysereaktion war in erster Linie Ausdruck der klinischen Aktivität der Tuberkulose mit den für das Tuberkelbacterium spezifischen geweblichen Veränderungen. Es ergaben sich damit zwei Aktivitätsbegriffe, wenn man nicht im Auftreten von Antikörpern Immunitätserscheinungen sieht, wie es von den meisten Untersuchern bisher geschehen ist. Die auf Antigen-Antikörper-Reaktionen sich aufbauenden und häufig von unspezifisch parallergischen Einflüssen bestimmten hyperergischen Manifestationen der Tuberkulose sind Ausdruck der allergischen Aktivität. Hierbei ist die Hämagglutinationsreaktion meist erhöht. Demgegenüber stehen die auf das Tuberkelbacterium zurückzuführenden geweblichen Manifestationen als Zeichen der spezifisch bakteriellen Aktivität mit positiver Hämolysereaktion. Wir können damit die Ansicht von Popp bestätigen, daß es sich wahrscheinlich bei beiden Reaktionen um zwei verschiedene Antikörper handelt. Während die Hämolysereaktion wahrscheinlich an das spezifische Antigen, das Tuberkelbacterium, gebunden ist, läßt die Hämagglutinationsreaktion eine Beeinflussung nicht nur im Sinne spezifischer, sondern auch unspezifischer Antigen-Antikörper-Reaktionen als Ausdruck parallergischer Erscheinungen erkennen.

Literatur

Abel, G.: Zbl. Bakter. **145**, 126 (1940). — Abladen, H. B.: Beitr. Klin. Tbk. **112**, 495 (1954). — Adam: Zit. nach Sylla. Erg. inn. Med. **54**, 527 (1938). — Armstrong, A. R., and J. H. Lee: Canad. Med. Assoc. J. **69**, 403 (1953). — Arold, C.: Beitr. Klin. Tbk. **112**, 402 (1954). — Bader, R. E.: Erg. Hyg. **26**, 235 (1949). — Münch. med. Wschr. **1940**, 1257. — Basset, M. M., A. A. Bouznak et Cassim de Sitval: Bull. Soc. franç. Dermat. **1953**, Nr 1, 38. — Beller, H.: Tierheilk. **5**, 11 (1954). — Belz, A.: Annales d'Ocul. **185**, 805 (1952). — Berblinger, W., u. H. Brodhage: Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **9**, 235 (1951). — Berger, W.: Erg. inn. Med. **53**, 491 (1937). — Berger, W., u. K. Hansen: Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1940. — Bieling, R.: Erg. Tbk.forsch. **10**, 237 (1941). — Bieling, R., u. L. Oelrichs: Z. Tbk. **69**, 242 (1934). — Beitr. Klin. Tbk. **88**, 365 (1936). — Billandelle, H.: Z. Immun.forsch. **106**, 77 (1949); **107**, 356 (1950). — Bochden, S. V.: J. of Exper. Med. **93**, 107 (1951). Ref. Amer. Rev. Tbc. **64**, 21 (1951). — Boecker, E.: Reichsgesdh.bl. **1939**, 813. — Praktische Diagnostik der Bazillen der TPE-Gruppe. Gustav Fischer Jena: 1948. — Boecker, E., W. Kolle u. H. Hetsch: Bakteriologie und Infektionskrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1942. — Bonfiglio, H., R. Cetrangolo, Ay. Cetrangolo e C. Acma: Rev. Inst. Malbran **15**, 329 (1953). — Bordet, P.: Acta allergol. (København.) **1950**, 92. — Bovet, R., R. Brun, G. Jaccard, E. Kull et F. Favre: Schweiz. Z. Tbk. **10**, 381 (1953). — Bowen, D. A. L., and R. C. Jennings: Brit. J. Tbc. **47**, 42 (1951). — Bräuning, H., u. Fr. Redeker: Phthisische Entwicklungen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1931. Braun, R.: Graefes Arch. **124**, 182 (1930). — Bredow, D.: Münch. med. Wschr. **1908**, 416. — Briest, K.: Praktische Tuberkulose-Bücherei. Leipzig: Georg Thieme 1937. Brodhage, H., u. R. Witmer: Z. Tbk. **97**, 49 (1951). — Beitr. Klin. Tbk. **107**, 494 (1952). — Campani, E., e D. del Rio: Tubercle **1931**, 397. — Celano, G.: Riv. Ist. sieroter ital. **27**, 282 (1952). — Chiari, V.: Wien. med. Wschr. **1918**, 90. — Chiti, G.: Zbl. Bakter. **142**, 313 (1938). — Choremis, C. B., and K. H. Anastadia: Amer. Rev. Tbc. **1943**, 139. — Clovis, E., and G. Mills: J. Amer.

Med. Assoc. **74**, 297 (1920). — CONRAD, H., u. R. BIELING: Dtsch. med. Wschr. **1916**, 1280. — CORELLI, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 516 (1940). — COSTATINO, E.: Rev. franç. Pédiatr. **8**, 1 (1932). — CREMER, M., u. M. CREMER jr.: Beitr. Klin. Tbk. **112**, 153 (1954). — CRIMM, P. D., and D. M. SHORT: Tubercle **1938**, 491. — CURSHMANN, H.: Dtsch. med. Wschr. **1923**, 1045. — DAMADE, M. M., DUBRENIL et LABADIE: Presse méd. **1948**, 460. — DAMON, S. R.: Amer. J. Hyg. **26**, 40 (1937). — DIMMLING, TH., u. P. WEICKSEL: Z. Tbk. **98**, 233 (1951). — DÖRR, R.: Die Immunitätsforschung. Wien: Springer 1947. — Zit. nach DAMON. — ENHUBER, E.: Tuberkulosearzt **3**, 305 (1954). — FELDER, O.: Münch. med. Wschr. **1953**, 928. — FILINSKI, W.: Wien. klin. Wschr. **1933**, 1356. — FIXIER, u. PASSEAU: Zit. nach GOEBEL, Erg. inn. Med. **36**, 147 (1929). — FLEMMING, J. W., E. H. RUNGON and M. N. CUMMINGS: Amer. J. Med. **1951**, 704. — FORSCHBACH, G., K. GROTH u. E. HAIN: Beitr. Klin. Tbk. **112**, 492 (1954). — FORSSMANN, J.: Biochem. Z. **37**, 78 (1911). — Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. III, S. 469. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — FRANK, R.: Med. Klin. **1922**, 508. — FRANKE, H.: Z. klin. Med. **145**, 389 (1940). — FRENSKE: Med. Diss. Marburg 1951. — GARD, S.: Z. Hyg. **120**, 59, (1938); **121**, 139, 432 (1939). — GERNEZ-RIEUX, CH., et A. TACQUET: Ann. Inst. Pasteur **3**, 1 (1950). — Presse méd. **1950**, 631. — GERSTL, B., D. KIRSCH, E. M. ANDROS, J. W. WINTER and L. E. KIDDER: Amer. J. Clin. Path. **22**, 337 (1952). — GIBSON, H.: J. of Immun. **22**, 211 (1932). — GÖBEL, F.: Erg. inn. Med. **36**, 126 (1929). — GÖTZKY, P.: Dtsch. med. Wschr. **1949**, 1139. — GORRIBO, A.: Ann. Ist. Maragliano **8**, 31 (1931). — GRASSMANN, W., u. K. HANNIG: Z. physiol. Chem. **1**, 290 (1952). — GRASSMANN, W., K. HANNIG u. M. KNEIDEL: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 333. — GRELLO, J.: Klin. Wschr. **1935**, 83. — HABS, H.: Z. Hyg. **122**, 503 (1940). — Dtsch. med. Wschr. **1940**, 871. — HÄRTL, M. G.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **1950**, 129. — HASHIMOTO, S.: Bull. Nav. med. Assoc. (Tokyo) **28**, 7 (1940). — HEGEMANN, G.: Beitr. Klin. Tbk. **93**, 683 (1939). — HEIDELBERGER, M., and A. E. O. MENZEL: Trans. Nat. Assoc. Tbc. — The specificity of Serological Reaktions, S. 144. 1935. — HEIN, H., u. W. SROKA: Beitr. Klin. Tbk. **108**, 319 (1953); **109**, 122 (1953). — Amer. Tbc. (Tenri) **4**, 35 (1954). — HERGT, E.: Zit. nach CURSHMANN. — HERRING, G., F. KUHLMANN u. W. VOGEL: Tuberkulosearzt **5**, 711 (1951). — HINSON, K. F. W. u. Mitarb.: Brit. J. Tbc. **26**, 158 (1952). — HIRAYAME, T.: Z. Immun.forsch. **68**, 218, 230 (1930). — HOENE, R., u. G. SABEL: Z. inn. Med. **7**, 389 (1952). — HÖRING, F. O.: Med. Klin. **16**, 111 (1947). — HOLLANDER, G.: Amer. Rev. Tbc. **67**, 490 (1953). — HORSTER, H.: Beitr. Klin. Tbk. **88**, 181 (1936). — JAHNKE, K., u. W. SCHOLTAN: Beitr. Klin. Tbk. **105**, 249 (1951). — ICKERT, F.: Allergie und Tuberkulose. 1940. — Med. Welt **1941**, 637. — Allgemeine Biologie und Pathologie der Tuberkulose. Leipzig 1942. — ILAND, C. V.: Path. et Bacter **63**, 735 (1951). — KAUFMANN, F.: Z. Hyg. **97**, 114 (1932). — Entero-Bacteriaceas. Copenhagen: Munksgaard 1954. — KALLOS, P.: Erg. Immun.-forsch. **17**, 76 (1935). — KASUGA, G.: Mitt. med. Akad. Kioto **20**, 1580 (1937). Ref. Zbl. Tbk.-forsch. **47**, 449 (1938). — KILDUFFE, R. A., and W. W. HERSON: Amer. Rev. Tbc. **16**, 223 (1929). — KIRBY, W. M. M., J. M. BURNELL u. B. O'LEARY: Amer. Rev. Tbc. **64**, 71 (1951). — KISS, LAJOS: Tuberkulöse Allergie. Leipzig 1944. — KNOGH, F. V., E. A. NORTHAND and M. F. WARBURTON: Nature (Lond.) **161**, 167 (1948). — KOLLE, W., u. H. HETSCH: Bakteriologie und Infektionskrankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1942. — KOSS, F. H.: Beitr. Klin. Tbk. **106**, 477 (1952). — KRANNHALS, H.: Ref. Zbl. Bakter. **47**, 229 (1910). — KRENKER, E.: Münch. med. Wschr. **1909**, 1016. — KREUSER, F.: Beitr. Klin. Tbk. **111**, 515 (1954). — LAGERCRANTZ, R., J. C. PETERSON u. J. LIND: Acta paediatr. (Stockh.) **42**, 113 (1953). — LANDSTEINER, K.: Cambridge Havard University Press 1945. Zit. nach BRODHAGE. — LANGNER, K. W.: Klin. Wschr. **1952**, 243. — LIEBERMEISTER, G.: Dtsch. med. Wschr. **1937**, 7. — LIPPELT, H.: Z. Hyg. **136**, 177 (1947). — LOHMANN, W.: Ärztl. Wschr. **1947**, 1115. — LOVELL, R.: J. Comp. Path. a. Ther. **45**, 27 (1932); **47**, 167 (1934). — LUCCHESI, M.: Ref. Zbl. Tbk.forsch. **55**, 636 (1943). — MADGWICK, J. R.: Kongreßzbl. inn. Med. **67**, 480 (1932). — MADGWICK, J. R., M. B. LOUD and F. PATNER: Lancet May **1932**, 1092. — MADSON, S. T., u. P. OEDING: Acta tbc. scand. (København.) **27**, 249 (1952). — MAHER-LONGHAM, G. P.: Brit. J. Tbc. **33**, 297 (1952). — MASTBAUM, u. ILCHUM-JU.: Zit. nach SYLLA. — MAYER, A.: Z. Tbk. **30**, 281 (1919). — MEISEL, H., u. E. MIKULASZEK: Z. Immun.forsch. **73**, 448 (1932). — MEISSNER, K., u. E. H. ORLOWSKI: Beitr. Klin. Tbk. **111**, 607 (1954). — MEYNELL, G. G.: J. of Path. **64**, 647 (1952). — MIDDLEBROOK, H.: J. of Exper. Med. **88**, 521 (1948). — MIDDLEBROOK, G., and R. DUBOS: J. of Immun. **56**, 301 (1947). — MOLARI, R.: Riforma med. **1938**,

1924. — Moro, E., u. W. Keller: Klin. Wschr. **1935**, 1. — Müller, E.: Beitr. Klin. Tbk. **105**, 498 (1951). — Nagorny, H.: Beitr. Klin. Tbk. **109**, 283 (1953). — Nathan u. Kallos: Dermat. Z. **64**, 46 (1932). — Neergard, K.: Med. Welt **10**, 373 (1936). — Neumann, W.: Tuberkulose **15**, 157 (1935). — Wien. med. Wschr. **1940**, 441. — Med. Klin. **1940**, 996. — Nuvoli, J.: Policlinico, Sez. prat. **1**, 52 (1930). Ref. Zbl. Tbk.forsch. **33**, 331 (1931). — Nukada, S.: Beitr. Klin. Tbk.; **89**, 449 (1937); **96**, 459 (1941). — Z. Immun.-forsch. **90**, 338 (1937); **98**, 272 (1940). — Nukada, S., u. M. Akutani: Z. Immun forsch. **86**, 204 (1935). — Pagel, W., u. F. Henke: Handbuch der speziellen Pathologie, Bd. III/2. Berlin: Springer 1930. — Peter, H., u. A. Hauser: Arzneimittelforsch. **1953**, 53. — Piotroskaja, S.: Probl. Abk. **2**, 275 (1936). — Pazetti: Zit. nach K. Briest, Praktische Tuberkulose-Bücherei. 1937. — Pöhlmann, A.: Dtsch. Gesundheitswesen **1946**, 758. — Popp, L.: Klin. Wschr. **1952**, 773. — Pothmann, F. J., u. D. Wilms: Beitr. Klin. Tbk. **103**, 271 (1950). — Prigge, R.: Schweiz. med. Wschr. **1945**, 63. — Prigge, R., u. H. Döhmen: Beitr. Klin. Tbk. **100**, 177 (1944). — Räthling, R.: Beitr. Klin. Tbk. **89**, 480 (1937). — Redecker, F.: Beitr. Klin. Tbk. **68**, 107 (1928); **70**, 259 (1928). — Reilly, Rivalier, Compagnon, Laplane and du Bait: Amer. Med. **37**, 321 (1935). Zit. nach H. Schmidt. — Reitter, H.: Z. inn. Med. **1935**, 449. — Rödiger: Klin. Wschr. **1948**, 237. — Rössle, R.: Beitr. Klin. Tbk. **96**, 1 (1941). — Rothbard, A. S., S. Dooneife and K. E. Hite: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. **74**, 72 (1950). — Rouslacroix, A., et E. Schafer: C. r. Soc. Biol. Paris **115**, 551 (1934). — Schiff, W.: Klin. Wschr. **1954**, 342. — Schmid, F., u. W. Hagge: Beitr. Klin. Tbk. **109**, 139 (1953). — Schmidt, H.: Beitr. Klin. Tbk. **109**, 357 (1953). — Fortschritte der Serologie, Bd. XXX. 1953. — Grundlagen der speziellen Therapie von B. Schulz. Berlin-Grunewald 1940. — Schöne, G.: Dtsch. med. Wschr. **1947**, 384. — Schubert, A., u. R. Greiner: Z. Tbk. **83**, 12 (1939). — Scognomiglio, R.: Lotta Tbc. **8/9** (1937). Ref. Zbl. Tbk.forsch. **1938**, 321. — Sedan u. Hermann: Zit. nach H. Schmidt, Grundlagen der speziellen Therapie, S. 623. 1940. — Sieber, W.: Ärztl. Wschr. **1946**, 134. — Smith, D. T., and N. B. Scott: Amer. Rev. Tbc. **62**, 121 (1950). — Sorge, J.: Med. Klin. **1918**, 184. — Steel, T. H.: Med. J. Austral. **1952**, 874. — Steinsch, R.: Dtsch. med. Wschr. **1935**, 35. — Sylla, A.: Erg. inn. Med. **54**, 527 (1928). — Sylla, A., u. G. Rothe: Med. Klin. **1937**, 665. — Takazawa, A., K. Kimu ra and K. Quactis: Tohoku J. Exper. Med. **57**, 299 (1953). — Taketomo, J.: Amer. Tbc. (Tenri) **1953**, 454. — Talheimer, W., and Ch. Rowe: Amer. Rev. Tbc. **83**, 667 (1951). — Thiel, R.: Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 177 (1944). — Timmermann, W. A.: Brit. J. Exper. Path. **11**, 447 (1930). — Topley, W. W. C.: Am. Duthine of Immunity, S. 306. William Wood & Co. 1933. — Übelacker, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **185**, 303 (1939). — Ulstrup: J. Nord. Med. **45**, 598 (1951). — Veltmann, G.: Klin. Wschr. **1952**, 651. — Verstraeten, J. M.: Acta tbc. belg. **43**, 142 (1952). — Viallier, J., et M. M. J. Brun: Presse méd. **1948**, 258. — Waldemar, J., M. Brizuella y D. Horvath: Rev. Asoc. bioquim. argent. **18**, 141 (1953). — Weidmann, S.: Klin. Wschr. **1952**, 651. — Weichardt, W.: Die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Berlin 1936. — Weicksel, P.: Z. Tbk. **92**, 138, 149 (1949). — Z. klin. Med. **147**, 334 (1950). — Weissfeiler, J.: Z. Tbk. **64**, 214 (1932). — Westergren, A.: Trans. at the XV. Scand. Congr. for Tbc. Helsinki 1949. — Westphal, O., E. Lüderitz u. F. Bister: Z. Naturforsch. **76**, 148 (1952). — Wiese, O.: Erg. Tbk.forsch. **39**, 1 (1933). — Winter, H.: Wien. klin. Wschr. **1933**, 1356. — Med. Klin. **1937**, 1062. — Witebsty, E., u. R. Klingenberg: Erg. Tbk.forsch. **5**, 123 (1933). — Witmer, R., u. M. Brodhage: Experientia (Basel) **7**, 347 (1951). — Ophthalmologica (Basel) **123**, 329 (1952). — Wollheim, E.: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 789. — Wu, C. J., and H. A.: Nat. Med. J. China **17**, 210 (1931). — Wu, C. J., and H. A. Reimann: Ref. Zbl. Tbk.forsch. **35**, 489 (1931). — Wuhrmann, F., u. Ch. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel: Benno Schwabe & Co. 1947. — Wurm, H.: Allgemeine Biologie und Pathologie der Tuberkulose. Leipzig: Georg Thieme 1942. — Yamaguchi, T.: J. of Orient. Med. **6**, 46 (1927). — Zischka, W.: Wien. klin. Wschr. **1952**, 333. — Zöllner, N.: Med. Wschr. **1949**, 670.

Priv.-Doz. Dr. Paul Weicksel, Würzburg, Medizinische Universitätsklinik

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg